Aus der Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Klinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten "Bergmannsheil"
Universitätsklinik Bochum

(Leitender Arzt: Prof. Dr. B. May)

Untersuchungen zur Ätiopathogenese des Dickdarmkarzinoms

HLA - Typisierung bei 51 Trägern von Dickdarmpolypen und 56 Dickdarmkarzinompatienten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Joachim-Heinrich Voß
aus Herne 2
1980

1981

Aus der Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Klinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten "Bergmannsheil"
Universitätsklinik Bochum

(Leitender Arzt: Prof. Dr. B. May)

Untersuchungen zur Ätiopathogenese des Dickdarmkarzinoms

HLA - Typisierung bei 51 Trägern von Dickdarmpolypen und 56 Dickdarmkarzinompatienten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Joachim-Heinrich Voß
aus Herne 2
198o

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. H. Viefhues
Referent:	Prof. Dr. B. May
Korreferent:	Prof. Dr. W. Kozuschek

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.8.1981

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S :

		Seite
1.	Einführung in die Problematik	1 - 2
2.1.	Pathologische Anatomie	3 - 4
2.2.	Stadieneinteilung des Dickdarmkarzinoms	4 - 5
3.	Ätiopathogenese des Dickdarmkarzinoms	6 - 1o
4.	Fragestellung unserer Untersuchung	11
5.	HLA - System	12
5.1.	Die biologische Funktion und die immunologischen Zusammenhänge des HLA - Systems	12 - 14
5.2.	Biochemie und Verteilung der HLA - A, B und C Antigene	14 - 15
5.3.	Nomenklatur	15 - 17
5.4.	Genetik und das Kopplungsgleichgewicht des HLA - Systems	17 - 19
5.5.	HLA - System und Krankheiten	2o - 26
6.	HLA - System und Dickdarmkarzinom	27
7.1.	Versuchsdurchführung und Auswertung	28
7.1.1.	Serologische Methode	28
7.1.2.	Kontrollen	28
7.1.3.	Beurteilung	28
7.1.4.	Verwandte Seren	3o
7.2.	Technische Probleme und Fehlermöglichkeiten	3o
7.2.1.	Kreuzreaktionen	3o - 32
7.2.2.	Das Komplement	32
7.2.3.	Typisierung	32
7.3.	Herstellernachweis	33 - 34
7.4.	Untersuchte Patienten	35

8.1.	Statistische Fragestellung	36
8.2.	Statistische Grundlagen	36 - 39
9.1.	Auswertung der serologischen Ergebnisse	4o - 47
9.2.	Ergebnisse	48 - 49
1o.	Diskussion	5o - 53
11.	Zusammenfassung	54
12.	Literatur	55 - 64
13.	Anhang	65
13.1.	Verteilung der Phänotypen	66 - 79
	Lebenslauf	8o
	Danksagung	82

1. Einführung in die Problematik

In fast allen Industrienationen ist eine kontinuierliche Zunahme des kolorektalen Karzinoms zu verzeichnen. Für die Bundesrepublik ergibt sich folgendes Bild: Während 1954 4.2o6 Männer und 3.849 Frauen an bösartigen Neubildungen von Dick- und Mastdarm gestorben sind, waren es 1977 schon 1o.162 Männer und 12.687 Frauen (NEUMANN, 1979). Damit hat seit 1975 das Dickdarmkarzinom in der Mortalitätsstatistik das Magenkarzinom überholt (RÖSCH, 1979), und es besteht für jeden 3o. Mann und jede 25. Frau das statistische Risiko, im Laufe des Lebens an Darmkrebs zu erkranken (RÖSCH u. ELSTER, 1977). Zudem hat sich die Lokalisation der Entstehung bösartiger Tumoren mehr vom Sigma zum Kolon verschoben. Bei den Frauen hat sich die Mortalität bei Lokalisationen im Kolon im Dreijahresdurchschnitt der Jahre 1952 - 1954 im Vergleich zu 1975 und 1977 fast verdreifacht, bei Männern mehr als verdoppelt. Beim Rektumkarzinom ist bei Frauen nur knapp eine Verdopplung eingetreten, bei Männern ein Anstieg um gut ein Drittel (NEUMANN, 1979). Eine Reihe amerikanischer Studien bestätigen diese Tendenz, und es scheint in den letzten Dekaden das proximale Kolon "empfänglicher" für Karzinome geworden zu sein (RÖSCH, 1979). Daraus folgt, daß bei steigender Zahl von Erkrankten die Möglichkeit der Frühdiagnose durch die Verlagerung des Primärtumors zum Kolon erschwert ist. Darüber hinaus ist es notwendig, zwei verschiedene Gruppen von potentiellen Dickdarmkarzinomträgern zu unterscheiden:

1. Die Normalbevölkerung, von der ca. 4% an einem kolorektalen Karzinom erkranken werden (DEYHLE, 1979).
2. Folgende Risikopatienten, die besonders prädisponiert sind, ein Dickdarmkarzinom zu entwickeln:
   -Patienten mit familiärer Polyposis erkranken, wenn sie nicht kolektomiert werden, praktisch immer an einem Dickdarmkarzinom (DEYHLE, 1979).

- Patienten mit Colitis ulcerosa bei totalem Kolonbefall und Beginn der Erkrankung vor dem 14. Lebensjahr haben ein kumulatives Entartungsrisiko von mehr als 4o% nach dreißig Krankheitsjahren (HERZOG u. EWE, 1979).
- Status nach Mamma- oder Ovarialkarzinomentfernung mit einem etwa 8%igen Risiko (HERZOG u. EWE, 1979).
- Ein Risiko von 8% besteht als Folge der Anlage einer Uretersigmoideostomie (DEYHLE, 1979).
- Adenomatöse Polypen, die je nach Größe ein unterschiedliches Entartungsrisiko haben.

Nun haben aber gerade die letzterwähnten Polypenträger eine besondere Stellung unter den aufgeführten Risikogruppen. Da diese Patienten in weniger als 5% Beschwerden haben, suchen sie nur selten deswegen einen Arzt auf (DEYHLE, 1979). Dabei wäre gerade hier eine entsprechende endoskopische Therapie erfolgversprechend, denn es muß angenommen werden, daß ein großer Teil der Dickdarmkarzinome aus Polypen entsteht (siehe Teil 2).
Der karzinompräventive Effekt der endoskopischen Polypektomie konnte durch mehrere Untersuchungen glaubhaft gemacht werden. So konnte GILBERTSEN 1974 durch konsequente Anwendung der sigmoidoskopischen Entfernung von Polypen die zu erwartende Zahl von 71 - 8o Karzinomen bei 21.15o Teilnehmern auf 11 senken (ARNOLD u. OTTO, 1978). Es wäre also ein wichtiger Schritt, Methoden zu entwickeln, die bezeichneten Risikogruppen, insbesondere die der symptomlosen Polypenträger, rechtzeitig zu erfassen, um diese dann einer kausal - kurativen Therapie zuzuführen.

2.1. Pathologische Anatomie

Das kolorektale Karzinom ist zu 95% ein mehr oder weniger hochdifferenziertes Adenokarzinom. Eine Verschleimung oder ein szirrhöses Wachstum werden in etwa 5% beobachtet (RÖSCH u. ELSTER, 1977). Die Entwicklung kolorektaler Karzinome auf dem Boden vorbestehender, primär gutartiger adenomatöser Polypen gilt als weitgehend gesichert und die "de - novo" Entstehung scheint wohl nur bei der Collitis ulcerosa vozukommen (ARNOLD u. OTTO, 1978). Natürlich entartet nichtjeder Polyp, doch steht das maligne Potential in direktem Zusammenhang zur Größe und zum histologischen Typ. In der Tabelle 1 werden die Kriterien zusammengefaßt dargestellt.

	Anteil aller Polypen	Karzinomhäufigkeit
Durchmesser:		
größer als 2o mm	17,3%	46%
1o - 2o mm	23,3%	9,5%
kleiner als 1o mm	59,4%	1,3%
Histologische Differenzierung:		
villöse Adenome	9,7%	4o,7%
villös-tubulär	15,3%	22,5%
tubuläre Adenome	75%	4,8%

Tabelle 1: (MORSON, 1974)

Die Entwicklung eines invasiven Karzinoms geht wahrscheinlich über folgende Stufen: Bildung eines adenomatösen oder villösen Polypen, danach über einen Entdifferenzierungsprozeß, der sich in stärkerer Proliferationstendenz und vielfach in der Entwicklung criböser Strukturen zeigt, hin zum fokalen Karzinom (= Adenom mit schwerer Atypie) bzw. weiter zum malignen Polypen (= Adenom mit invasivem Karzinom) (RÖSCH u.ELSTER, 1977).

2.2. Stadieneinteilung des Dickdarmkarzinoms

Zur Beurteilung der Ausbreitung kolorektaler Karzinome wird im allgemeinen die Einteilung nach DUKES gewählt: Dukes I (A) = Infiltration bis zur Muscularis propria, II (B) = Infiltration bis zur Darmwand, III (C) = Lymphknotenmetastasen (BETZLER u. HERFARTH, 1979). Voraussetzung dieser Dukes - Klassifizierung, welche ausschließlich nach Entfernung des Tumors und der regionalen Lymphknoten möglich ist, ist die histologische Untersuchung der Tumorausbreitung in den Darmwandschichten sowie der regionalen Lymphknoten. Diese für die Dukes-Einteilung relevanten Kriterien können nach einer endoskopischen Polypektomie allerdings nicht beurteilt werden. MORSON (1978) hat für die Tumorinfiltration, welche auf die Submukosa beschränkt ist, den Begriff des "early cancer" vorgeschlagen; dabei muß man sich jedoch darüber im klaren sein, daß bei einem solchen Befund bereits eine lymphogene Streuung, d.h. ein Dukes III (C) - Stadium, möglich ist. Von diesen echten Frühkarzinomen sind die sogenannten fokalen Karzinome ("Carcinoma in situ") zu unterscheiden. Diese Tumoren, falls sie auf die Mukosa beschränkt sind, damit die Muscularis mucosa nicht durchbrochen haben und somit kein

Anschluß an die Endstrecke der Lymphgefäße und der Venen in der Submukosa besteht, sollen auf Empfehlung der WHO nicht als Karzinom, sondern als "Adenom mit schweren Zellatypien" bezeichnet werden. Entsprechend der WHO - Klassifikation wird die Infiltration der Submukosa durch eine atypische drüsige Proliferation als "Adenom mit Adenokarzinom" (Frühkarzinom) bezeichnet (BETZLER u. HERFARTH, 1979).

3. Ätiopathogenese des Dickdarmkarzinoms

Aufgrund epidemiologischer Daten dürften veränderte Ernährungsgewohnheiten in den hochentwickelten Ländern, wie gesteigerte Zufuhr von tierischem Fett und Fleisch bei gleichzeitigem Ballastverlust der Nahrung, in einer engen Korrelation zur steigenden Mortalitätsrate an Dickdarmkarzinom stehen. Dabei scheinen nicht die karzinogenen Nahrungsmittelzusätze eine Rolle zu spielen, sondern die Entstehung der verantwortlichen Karzinogene oder CO - Karzinogene endogen aus normalen Nahrungsmittelbestandteilen bzw. aus körpereigenen Substanzen (MILLER u. STROHMEYER, 1979). Nahrungsproteine, besonders Tryptophan, Tyrosin, Lysin und Methionin, können sowohl während der küchentechnischen Zubereitung, wie Braten oder Rösten, als auch durch bakterielle Verstoffwechselung im Verdauungstrakt mutagen wirksame Stoffe entstehen lassen (HILL, 1974).

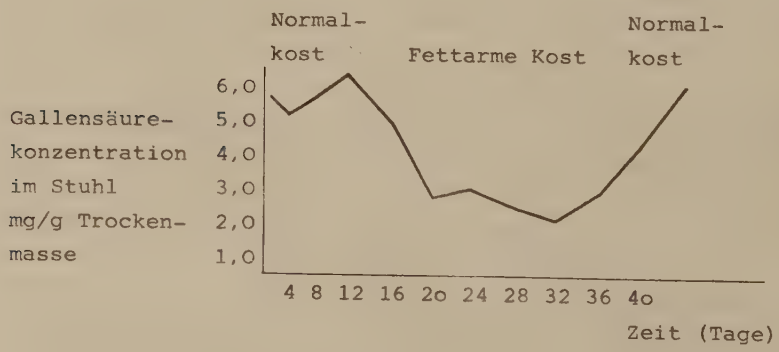

Abbildung 1: Einfluß des Fettverzehrs (Normalkost: 12o g pro Tag; fettarme Kost: 3o g pro Tag) auf den Gallensäuregehalt des Stuhls (DRASER u. HILL, 1974).

Als Bestandteile des Gallensekretes können Gallensäuren und Cholesterin von Darmbakterien durch Dehydroxylierung Substanzen bilden, die als Co - Karzinogene wirken können. Die Konzentration an Gallensäuren wird wiederum durch den Fettgehalt der Nahrung beeinflußt (Abb. 1).
Verstärkt wird diese Theorie durch die Beobachtung, daß nach Cholzystektomie eine erhöhte Koinzidenz von Dickdarmkrebs festgestellt wurde (PETERS u. KEIMES, 1979; WERNER et al, 1977). Ein Grund hierfür könnte u.a. in der kontinuierlichen Entleerung der Gallensäure in den Darm liegen (PETERS u. KEIMES, 1979).
Außerdem scheint sich das Verhältnis Anaerobier zu Aerobiern in der Kolonflora abhängig vom Fettgehalt der Nahrung zu verändern. So steigt der Anteil an anaeroben Keimen mit höherer Dehydroxylaseaktivität und verstärkter Abbaurate von Cholsäure zu Taurodesoxycholsäure unter fettreicher Nahrung. Taurodesoxycholsäure ist ebenfalls ein potentielles Karzinogen, da eine Umwandlung in 2o-Methylcholanthren möglich ist (PETERS u. KEIMES, 1979). Wie aus bakteriologischen und chemischen Stuhlanalysen zu entnehmen ist, schafft fettarme Kost dagegen im Kolon ein Milieu, welches dem der Bevölkerung mit niedrigem Karzinomrisiko ähnlich ist (BURDETTE, 1974; WYNDER u. REDDY, 1978; MILLER u. STROHMEYER, 1979).
Nicht nachweisbar ist der Zusammenhang zwischen den durch Faserstoffe beeinflußten Stuhlgewohnheiten und der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Zwar verkürzen sogenannte Füllstoffe die Darmpassagezeit, doch scheint der eigentliche Effekt vor allem in der Beeinflussung der Konzentration von karzinogenen bzw. co - karzinogenen Stoffen zu liegen. Die epidemiologischen Korrelationen sprechen dafür, daß die Faserstoffe im Vergleich mit den tierischen Eiweißen und Fetten eine geringere Rolle spielen (MILLER u. STROHMEYER, 1979).
Wenn auch Umweltfaktoren eine wesentliche Bedeutung zukommt, lassen doch genetische Faktoren die individuelle

Empfindlichkeit gegenüber diesen karzinogenen Einflüssen erheblich variieren. Langzeitbeobachtungen von Kolonkarzinomträgern durch verschiedene Arbeitsgruppen belegen, daß es ein familiär erhöhtes Risiko gibt, das nicht auf dem Boden einer echten Polyposis basiert (KLUGE, 1964; ARNOLD u. OTTO 1978; McCONNEL, 1978). VEALE versuchte 1965 diese Ergebnisse aus Familienstudien zu erklären, indem er für die Entstehung von Adenomen im Dickdarm, welche unter bestimmten Einflüssen karzinomatös entarten können, einen rezessiven Erbgang vermutete. Den angenommenen Erbgang verdeutlicht Abbildung 2, welche einen genetischen Faktor p und zwei Unweltfaktoren E1, E2 und das Karzinogen C beinhaltet.

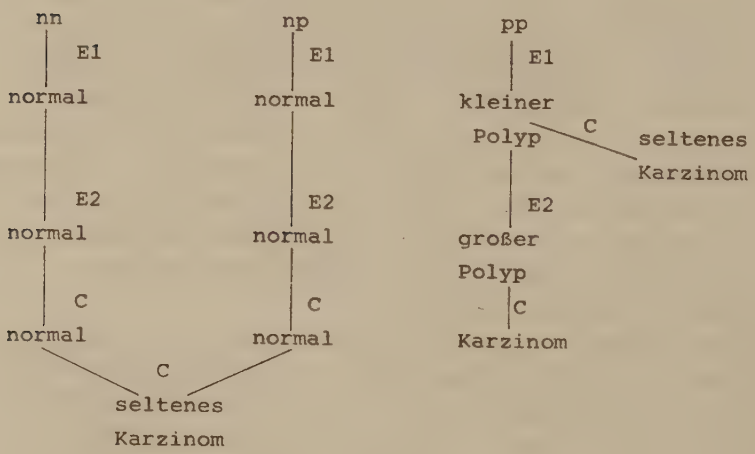

Abb. 2: Genetisches Modell der Adenom - Karzinom Entwicklung (HILL, 1978).

Man stellt sich vor, daß nur Personen mit dem genetischen Material pp zur Entwicklung von Polypen neigen. Dies wiederum ist abhängig von der Einwirkung exogener Noxen bzw. Ernährungsgewohnheiten E1 und E2 und der damit zu-

sammenhängenden Dauer und Menge der Produktion z.B. von Gallensäuren oder bakteriellen Metaboliten. Je größer nun die Polypen werden, desto größer ist, wie oben beschrieben, die Wahrscheinlichkeit einer karzinomatösen Entartung durch ein Karzinogen bzw. CO - Karzinogen C. Die genetische Determination bestimmt die Empfindlichkeit gegenüber karzinomatösen Einflüssen (hier C), wie sie in sogenannten Karzinomfamilien zu finden sind (VAELE, 1965; HILL, 1975; Hill, 1978). Bei der Entwicklung des kolorektalen Karzinoms spielen mit großer Wahrscheinlichkeit auch immunologische Komponenten in Form von Tumor - Assoziierten - Antigenen eine Rolle (GRUNDMANN, 1978). Tabelle 2 gibt einen Überblick:

Entdeckt	Kolon- oder Gastrointestinal-trakt spezifisch	Karzinom spezifisch
1. CEA Carcinoembryonales Antigen (1965)	nein	Ja
2. CMA Colon Mukoprotein Antigen (1974 - 78)	Ja	Nein
3. ZGM Zink Glycinat Marker (1975 - 78)	Ja	Nein
4. CSAs Kolon spezifisches Antigen (1975 - 76)	Ja	Nein
5. CSAp Colon spezifisches Antigen P (1977 - 78)	Ja	Nein

Tab. 2.: Kolon - Assozierte - Antigene (GOLDENBERG, 1978)

Während das CEA in der Klinik schon eine gewisse Rolle spielt, kommt den anderen assoziierten Antigenen noch ein experimenteller Charakter zu. Die genaue Deutung und das Wissen um die Bedeutung der Tumor bzw. Kolon - Assoziieren - Antigene ist auch heute noch immer unvollständi

4. Fragestellung unserer Untersuchung

Wir bestimmten bei 51 Trägern von Dickdarmpolypen und 56 Patienten mit Dickdarmkarzinomen die HLA -A, -B und -C Antigene, um mit Hilfe des genetisch gesteuerten HLA - Systems (s.u.) eine mögliche hereditäre Komponente zu erfassen. Sollte es eine solche geben, dann wäre es vielleicht möglich, eine individuelle Prognostik zu entwickeln und eine daraus folgende Prophylaxe zu betreiben. Gleichzeitig wollten wir prüfen, ob sich die beiden untersuchten Kollektive bezüglich des HLA - Systems unterscheiden.

5. Das HLA - System

5.1. Die biologische Funktion und die immunologischen Zusammenhänge des HLA - Systems

Es ist schwierig, ein biologisches System zu beschreiben, dessen eigentliche Aufgaben zwar in Ansätzen erforscht sind, dessen Funktionen allerdings noch viele Fragen offen lassen, doch sollte diese Erläuterung eine Vorstellung und die Möglichkeit einer Einschätzung des theoretischen Ansatzes geben.

Das HLA - System (H: human, L: leucocytes, A: war ursprünglich Bezeichnung eines Lokus) steht in einem engen Zusammenhang zum MHC (major histocompatibility complex), welches auf dem Chromosom 6 lokalisiert ist (Abb. 3). In dieser Region sind die HLA - Loci A, B, C und D sowie die Komplementkomponenten C2, C4 und Bf (Properdin Faktor), einem Glykoprotein im Serum, das die Komplementkomponente C3 aktiviert und damit die alternative Komplementkaskade (alternative pathway) in Gang setzt, eingeschlossen (DAUSSET, 1976; ALBERT u. GÖTZE, 1977, BODMER, 1978).
Man kann annehmen, daß der menschliche HLA - Komplex, ähnlich wie die homologen Genregionen der bisher untersuchten Versuchstiere, sogenannte Ir - Gene (immune response genes) kodiert, welche die Reaktivität gegen fremde wie auch gegen körpereigene Antigene bestimmen (WEKERLE, 1979). Die zwei Gruppen der Zelloberflächenantigene, die klassischen Transplantationsantigene HLA - A, B und C und die immunassoziierten (Ia) HLA - DRw Antigene, sind einbezogen in die Regulation und Interaktion der immunkompetenten Zellen (BARNSTABLE et al., 1978a). Mit den Ergebnissen, die bisher aus Versuchen mit gezüchteten Mäusestämmen und in vitro aufgestellten Anordnungen abgeleitet wurden, ist gezeigt worden, daß eine zelluläre Reaktion der Lymphozyten nur dann abläuft, wenn sie durch das HLA -DR Antigen ausgelöst werden (BRADLEY u. FESTENSTEIN).

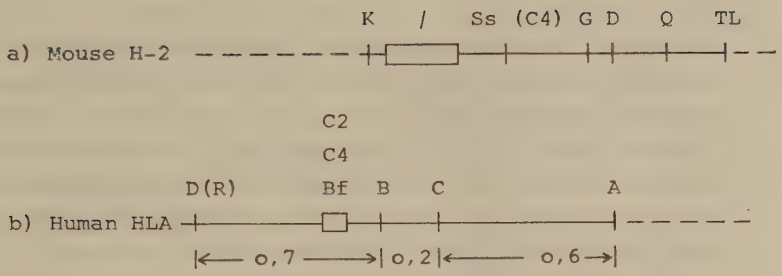

Abb. 3: Schemata des Chromosomen 6

a) Das MHS der Maus (H - 2 System)

Ss: Wahrscheinlich die C4 Komponente des Komplement - System der Maus

G, Q u. TL: Loki für Blutgruppen Antigene u. Antigene auf Thymozyten und einigen anderen lymphatischen Zellen

I : Diese Region scheint die Immunantwort der Maus zu steuern (immune - response loci)

D : Äquivalent mit HLA - A

K : Äquivalent mit HLA - B

b) Das HLA - System des Menschen

Erklärung siehe Text

Die relative Entfernung der Loki voneinander sind in Rekombinationseinheiten (cM =centi Morgan) angegeben.

Beide Schemata verdeutlichen die Parallelen der gleichen Genorte und die darin beinhalteten Möglichkeiten der Übertragung von Erkenntnissen aus Tierexperimenten auf den Menschen (BODMER, 1978).

HLA - D Produkte besitzen also die Fähigkeit, allogenetische (xenogenetische) Lymphozyten zu stimulieren (ALBERT u. GÖTZE, 1977), doch reicht diese Stimulation allein wohl nicht aus, um fremde Zellen zu lysieren. Dazu ist es notwendig, daß sie (z.B. Zellen eines allogenetischen Transplantats) "Targets" besitzt, also verschiedene oberflächliche Antigene, wozu die HLA - A, B und C Antigene als

sogenannte HAM - Major - Antigene (HAM: HLA - A, B und C associated at membrane; Major: linked to HLA) gehören (BRADLEY u. FESTENSTEIN, 1978). Die Rolle der D - Gene ist sehr komplex, doch scheinen sie oder zugehörige Gene (closed linked loci) als Teil des HLA - Komplexes bei der "Selbst" - Erkennung eines Organismus zuständig und bei der Auslösung einer Immunantwort, in deren Zusammenhang auch die sogenannten B - zellspezifischen Antigene (Alloantigene) eine Rolle spielen, mitbeteiligt zu sein. Die HLA - A, B und C Antigene steuern zelluläre Reaktionen und bewirken, daß beispielsweise durch Mutation veränderte Zellen beseitigt werden können. Weiterhin sind sie bei Allotransplantationen priviligierte Auslöser der Abstoßreaktion (s.o.) und können in Wechselbeziehung mit Viren oder bestimmten chemischen Substanzen treten (DAUSSET, 1976a). Dieser Zusammenhang zum immunologischen System und die Erkenntnis, daß zwischen dem HLA - A und B Lokus mehrere hundert Gene existieren (BODMER, 1978), lassen vermuten, daß eine Reihe von Krankheiten eine Assoziation mit dem HLA - System zeigen werden (SVEJGAARD et al., 1975).

5.2. Biochemie und Verteilung der HLA - A, B und C Antigene

Da in unserer Untersuchung nur die klassischen Transplantationsantigene eine Rolle spielen, beschränken wir uns bei der Beschreibung der biochemischen Struktur und Vorkommen auf die HLA - A, B und C Antigene.
Die HLA - A und B Antigene sind auf den Zellmembranen aller kernhaltiger Zellen sowie den Thrombozyten gefunden worden. Die Verteilung der HLA - C Genprodukte ist bis jetzt Objekt der Forschung, und man kann noch nicht sicher sagen, ob sie ein gleiches Verteilungsmuster wie die HLA - A und B Antigene aufweisen, sicher sind sie aber auf den Lymphozyten gelegen (ALBERT u. GÖTZE, 1977).
Die HLA-A, B und C Antigene setzen sich aus zwei Poly-

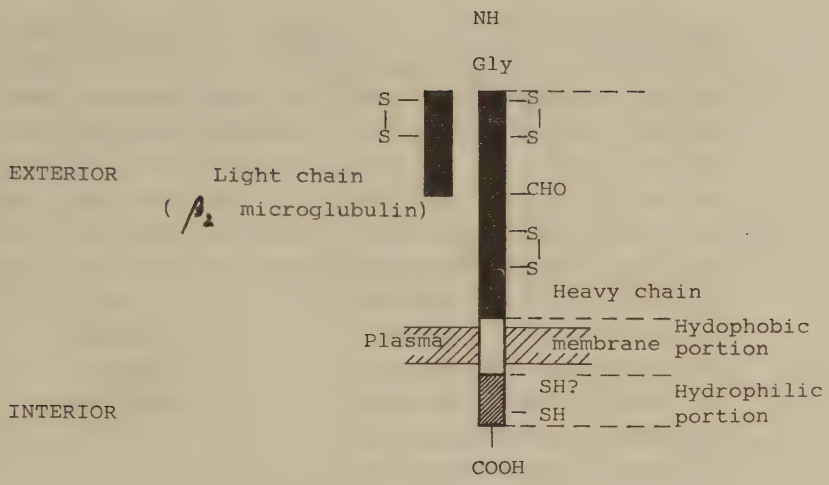

Abb. 4: Vermutlicher Aufbau der HLA - A, B und C Antigene (STROMINGER et al., 1978).

peptiden mit einem Molekulargewicht von 43ooo und 12ooo zusammen, die nicht-kovalent miteinander verbunden sind (Abb. 4). Das größere Polypepteid repräsentiert die eigentlichen HLA - A, B und C Genprodukte, während der kleinere Anteil das β2 Mikroglobulin darstellt (BARNSTABLE et al., 1978b). Die bisherigen Erkenntnisse lassen den Schluß zu, daß der HLA - A, B und C spezifische Anteil wohl immer mit einem β2 Mikroglobulin, aber nicht jedes sich auf der Zellmembran befindliche Mikroglobulin mit einem HLA - Genprodukt verbunden ist (ALBERT u. GÖTZE, 1977).

5.3. Nomenklatur

Die von uns verwendete Nomenklatur der HLA - Merkmale entspricht den von der WHO 1977 festgelegten Bezeichnungen (WHO - Report, 1977). Dabei wird der gesamte Genkomplex der Histokompatibilitätsloci als "HLA" bezeichnet.

HLA - A	HLA - B		HLA - C	HLA - D	HLA - DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw42	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Bw44	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DRw2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Be45	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DRw3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Bw46	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DRw4
HLA-A1o	HLA-B13	HLA-Bw47	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DRw5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Bw48	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Bw49		HLA-Dw7	HLA-DRw7
HLA-Aw23	HLA-Bw16	HLA-Bw5o		HLA-Dw8	
HLA-Aw24	HLA-B17	HLA-Bw51		HLA-Dw9	
HLA-A25	HLA-B18	HLA-Bw52		HLA-Dw1o	
HLA-A26	HLA-Bw21	HLA-Bw53		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22	HLA-Bw54			
HLA-A29	HLA-B27	HLA-Bw4			
HLA-Aw3o	HLA-Bw35	HLA-Bw6			
HLA-Aw31	HLA-B37				
HLA-Aw32	HLA-Bw38				
HLA-Aw33	HLA-Bw39				
HLA-Aw34	HLA-B4o				
HLA-Aw36	HLA-Bw41				
HLA-Aw43					

Tab.3: Liste der offiziell anerkannten HLA - Spezifitäten der Loci A, B, C und D sowie der neuen B - zellspezifischen Antigene (ALBERT et al., 1977).

Die Zahlen bezeichnen die Spezifität des jeweiligen Lokus. Ist eine Spezifität erst vorläufig definiert, erhält sie zusätzlich den Buchstaben "w". Grundsätzlich sei hier angeführt, daß Zahlen bei den HLA - A und B Loci nur einmal verwandt und auch dann beibehalten werden, wenn die Antigenspezifität später aufgeteilt wird (z.B. A9 in Aw23 und Aw24).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die bisher beobachteten HLA - Typen. Das Symbol DR bedeutet "D - related". Tabelle 4 unterteilt die HLA - A und B Antigene in weitere serologisch zu trennende Subtypen .

HLA - Spezifität:		Subtypen:
A9	in	Aw23 und Aw24
A1o	in	A 25 und A26
B5	in	Bw51 und Bw52
B12	in	Bw44 und Bw45
Bw16	in	Bw38 und Bw39
Bw21	in	Bw49 und Bw5o

Tab. 4: Liste von HLA - Spezifitäten, bei denen weitere Untereinheiten nachgewiesen sind (BODMER, 1978).

5.4. Genetik und das Kopplungsungleichgewicht des HLA - Systems

Der Vererbungsmodus des polymorphen HLA - Systems ist relativ einfach, da sich alle HLA Antigene wie autosomale kodominante Merkmale verhalten und sich nach dem Mendelschen Gesetzen vererben. Es sind also auf der Zellmembran alle Genprodukte nachzuweisen. Jedes Individuum besitzt zwei Haplotypen, einen vom Vater und einen von der Mutter ererbten. Abb. 5 zeigt ein Beispiel, in der die Genotypen eines Elternpaares und vier ihrer Kinder aufgeführt sind. Kind 2 und 4 sind voll identisch, Kind 1 und 3 sowie 3 und 2 haben mit 4 einen Haplotyp, Kind 1 und 2 haben keinen Haplotyp gemeinsam.

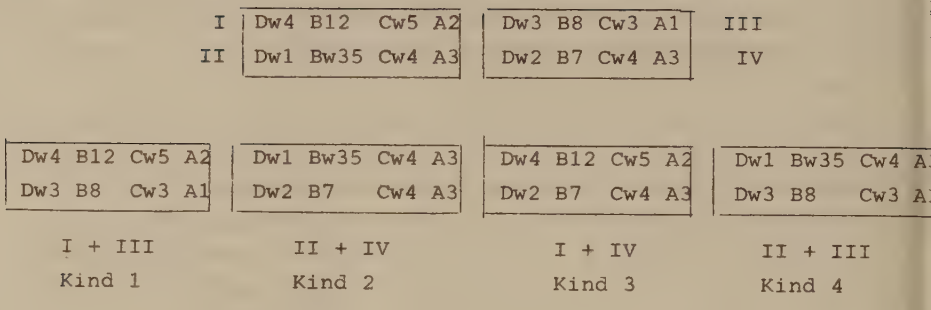

Abb.5: Weitergabe der HLA Antigene zweier Eltern an die Kinder als Haplotypen (Hahn, 1978).

Da wir in der Versuchsserie nur die HLA - A, B und C Antigene bestimmt haben, konnten wir bis zu sechs verschiedene Genprodukte nachweisen. Das Typisierungsresultat ergibt aber häufig weniger als sechs Ergebnisse. Es ist dann nicht möglich zu entscheiden, ob 1. für den Antigen Homozygotität vorliegt, 2. die Anzahl der von uns verwandten Seren zu gering war oder 3. das (die) Antigen(e) bisher serologisch noch nicht nachweisbar ist (sind). In unseren Auswertungen wird dieses nicht bestimmte Antigen, das sogenannte "blank",mit "0" bezeichnet.
Da die Frequenz eines Crossing - over zwischen o,7 % und 1 % liegt (CAVALLI-SFORZA u. BODMER, 1971), könnte man annehmen, daß die HLA - A und B Antigene zufällig verteilt sind. Doch kommen einige Antigene eng benachbarter Loci häufiger gleichzeitig vor, als entsprechend der Genfrequenz zu erwarten wäre (JOSEY u. WOLF, 1978). Dieses Phänomen wird als Kopplungsungleichgewicht bezeichnet (linkage disequilibrium). Die Differenz der erwarteten und der gefundenen

Häufigkeit gilt als Maß für die Stärke des Kopplungsungleichgewicht (delta-Wert). Dabei weisen besonders folgende HLA - A, B und D Genkopplungsgruppen ein besonders hohes Kopplungsungleichgewicht auf:

A3, Bw35, Dw1
A3, B7, Dw2
A1, B8, Dw3
A2, B12, Dw4

(GROSSE-WILDE, 1976). Es ist schon jetzt interessant zu bemerken, daß z.B. HLA - A3 - B7 mit Multipler Sklerose assoziiert ist (BERTRAMS u. KUWERT, 1976).

5.5. HLA - System und Krankheiten

Die Verbindung zwischen polymorphen Systemen und Krankheiten ist mit vielen Techniken untersucht worden. Das ABO - Blutgruppensystem spielte hierbei eine gewichtige Rolle, doch ist hier entweder keine oder aber eine nur schwache Assoziation beim Magenkarzinom und Duodenalulcus gefunden worden (VOGEL u. HELMBOLD, 1972). Nachdem AMIEL 1967 eine Assoziation zwischen Leukämieerkrankungen des Menschen und dem HLA - System gefunden hatte - was zuvor schon bei Mäusen beobachtet worden war - lag es auf der Hand, nach weiteren Krankheiten zu suchen, die mit diesem System verbunden sind.
Die seit dieser Zeit untersuchten Krankheiten, die einen positiven Zusammenhang aufweisen, haben einige Gemeinsamkeiten: sie zeigen eine hereditäre Komponente und fallen durch ihren immunologisch bestimmten Krankheitsverlauf auf (DICK, 1978). Ergebnisse aus Tierexperimenten (vor allem bei der Maus) lassen vermuten, daß auch maligne Erkrankungen in gewisser Verbindung zum HLA - System stehen. Beispiele sind die wenn auch schwachen Assoziationen bei lymphatischer Leukämie und bei Patienten mit Brustkrebs (BERTRAMS, 1976). Tabelle 5 gibt einen Überblick der in Kopenhagen registrierten Erkrankungen.
Mit einigen Ausnahmen zeigt sich die stärkste Assoziation mit dem Antigen des HLA - B und D Lokus. Die Tatsache, daß so verschiedene Krankheiten hier eine Assoziation aufweisen, macht es sehr unwahrscheinlich, daß dies lediglich ein Zufall ist (ALBERT u. GÖTZE, 1977). Hier stellt sich die Frage, wie sich dieser Zusammenhang begründen läßt. Es existieren eine Reihe von Erklärungsmodellen:
1. Eine Möglichkeit wäre, daß die HLA - Antigene eines Individuums eine gleiche Struktur aufweisen, wie sie infektiösen oder fremden Agentien eigen ist, z.B. Microorganismen oder Viren. So können sie vom Individuum nicht als

Tabelle 5: HLA und innere Erkrankungen: kombinierte Ergebnisse der "HLA and disease registry" in Kopenhagen (HAHN, 1978).

Krankheit	HLA	Zahl der Patienten	% Pat positiv	Relatives Risiko
Rheumatologie:				
Ankylosierende	A2	664	47-68	1,55
Spondylitis	B27	967	71-1oo	9o,o9
Reiter-Syndrom	B27	321	65-1oo	35,89
Yersinia-Arthritis	B27	116	58-76	17,59
Salmonellen-Arthritis	B27	18	6o-69	17,57
Psoriasis-Arthritis,	B13	86	9-37	4,79
Zentrale	B27	97	17-58	8,58
	Bw38	44	17-27	9,o9
Periphere Psoriasis-	B17	121	6-35	5,84
Arthritis	B27	168	7-24	2,5o
	Bw38	87	7-18	4,52
Akute Uveitis	B27	291	37-58	9,43
Rheumatoide Arthritis	Dw4	38	45	3,9o
(chronische Poly-	Dw4	43	72	16,8o
arthritis)	Dw4	39	36	3,oo
Behçet-Syndrom	B5	1o2	18-86	7,4o
Endokrinologie:				
Juveniler insulin-	B8	12oo	19-55	2,52
abhängiger Diabetes	B18	1o88	5-59	1,65
	B15	12oo	4-5o	1,89
	Dw3	42	5o	3,8
	Dw4	79	42	3,5
	B8	5o	18	3,3
Hyperthyreose	B8	55o	25-47	2,34
(Thyreotoxikose)	Dw3	112	52-54	4,4
Subakute Thyreoiditis	Bw35	8o	63-73	16,81
(de Quervain)	Dw3	112	52-54	4,4

Tabelle 5:

Krankheit	HLA	Zahl der Patienten	% Pat. positiv	Relatives Risiko
Idiopathische Addison`sche Krankheit	B8	52	2o-69	3,88
	Dw3	3o	7o	8,8
Cushing-Syndrom	A1	1oo	49	2,45
	A3	1oo	9	o,29
Gastroenterologie:				
Glutensensitive Enteropathie (Sprue-Syndrom	B8	5o5	45-89	8,63
	Dw3	28	96	73
Perniziöse Anämie	B7	251	26-52	1,7
Atrophische Gastritis	B7	27	37	2,55
Chronisch aktive Hepatitis (autoimmun)	B8	339	9-68	2,85
	Dw3	38	68	6,8
HBs-Ag-Träger (gesund)	Bw41	42	12	11,16
	B15	92	1o-19	o,29
Idiopathische Hämochromatose	A3	8o	76-78	8,34
	B14	51	25	9,23
Immunhämatologie:				
Lupus erythematodes visceralis	B5	325	11-34	1,83
	B8	424	19-48	2,11
Sicca-Syndrom	B8	127	38-58	3,15
	Dw3	29	69	19,o

"fremd" erkannt und eliminiert werden, da die Selbsttoleranz eines jeden biologischen Wesens diese Reaktion unmöglich macht. Unterstützt wurde diese These durch die Untersuchung von HIRATA u. TERASAKI (197o), als diese Kreuzreaktionen zwischen Streptokokken M Protein und Transplantationsantigenen fanden. Auch Klebsiellen und andere gram-negative Bakterien besitzen Antigene, die mit dem HLA - B27 Antigen kreuzreagieren. EBRINGER et al. (1976) gingen nun von der These aus, daß Patienten, die dieses

Fremdantigen nicht als solches erkennen konnten, an Morbus Bechterew (Ankylosierende Spondylitis) erkranken. Die Ergebnisse waren allerdings dürftig und brachten keine Bestätigung des vorher postulierten Zusammenhanges (DICK, 1978).

2. Die HLA - Antigene besitzen selbst die Möglichkeit, pathogene Strukturen, wie Bakterien, Viren oder andere toxische Substanzen, zu binden, die dann zur Destruktion der Zelle führen. Diese These erscheint unwahrscheinlich, da viele Viren in der Lage sind, alle Menschen zu infizieren, was nun unvereinbar wäre mit dem extremen Polymorphismus des HLA - Systems (DAUSSET, 1976b). Doch gibt es andererseits Befunde aus Tierexperimenten, die belegen, daß bei Virus-Infektionen (z.B. Rous - Sarkom Virus) die Rezeptorfunktion doch eine Rolle spielen kann (VOGHT u. ISHIZAKI, 1965). Auch das bisher einzige relevante Beispiel über die Rezeptorenrolle der Zellmembran-Antigene beim Menschen - die Abwesenheit eines entsprechenden HLA - Rezeptors für Malariainfektionen bei einer bestimmten Gruppe nigerianischer Kinder, die hierdurch gegenüber dieser Krankheit resistent sind (MILLER et al., 1975) - läßt noch viele Fragen offen. Der Vermutung allerdings, daß die HLA - Antigene als Rezeptor für Hormone oder ähnlichen Stoffen dienen könnten, stehen keine Beweise gegenüber (DICK, 1978). Familienstudien haben des weiteren z.B. beim juvenilen insulinabhängigen Diabetes oder der glutenensitiven Enteropathie ergeben, daß die Inzidenz dieser Erkrankungen auch bei gleichem HLA Muster doch noch von vielen anderen Faktoren abhängig ist (GUDWORTH u. FESTENSTEIN, 1978). Dieses widerspricht einem einfachen Rezeptormodell und legt es nahe, daß Krankheiten mit dem HLA - System insgesamt und nicht mit einem einzelnen Antigen in Verbindung gebracht werden können. Zusammenfassend läßt sich wohl sagen, daß das Rezeptorenmodell wohl in den wenigsten Fällen eine Rolle spielt, aber doch grundsätzlich so plausibel ist, daß man es zumindestens mit in Erwägung ziehen sollte (DAUSSET, 1976b).

3. Da die Mehrzahl der Erkrankungen, die mit dem HLA - System assoziiert sind, einen hereditären Anteil mit mehr oder weniger starker Penetranz besitzen, ist daraus zu schließen, daß sie einen polygenetischen Charakter haben. Ein pathologisches Gen könnte also auch in naher Nachbarschaft zum HLA - Komplex zu finden sein (DAUSSET, 1976b). So wurde zum Beispiel durch BERTRAM u. KUWERT (1976) eine Assoziation zwischen A3, B7 und Multipler Sklerose festgestellt (Abb. 6). Dabei besteht zwischen A3 und B7 in der europäischen Bevölkerung ein Kopplungsungleichgewicht.

C_6 ——A3———— B7—— MS—Dw2—

Abbildung 6: Multiple Sklerose - Disease Susceptibility (Krankheitsempfänglichkeitsgen) - Histokompatibilitätsgenotyp (BERTRAMS u. KUWERT, 1976).

Dieses Kopplungsungleichgewicht könnte sich auch auf ein bis jetzt noch hypothetisches "Krankheitsempfänglichkeitsgen" (BERTRAMS, 1976) beziehen und Folge einer selektiven Auswirkung von Epidemien im Mittelalter und der Renaissance oder vielleicht auch großer Influenzaepedemien sein (BERTRAMS, 1976). Kopplungsungleichgewichte können auch durch die Erscheinungen der Migration und Fusion von Populationen sowie dem Gendrift begründet werden. Dem entspricht eine spezifische Rassenverteilung bestimmter Tumoren, wie dem Nasopharyngeal-Tumor bei der chinesischen Rasse, welcher mit dem HLA - Antigen Bw46 assoziert ist oder der Zusammenhang von HLA - B4o und Ösophaguskarzinom bei türkischen Mongolen (SIMONS u. AMIEL, 1977). In diesem Sinne ist die Entwicklung von Kopplungsungleichgewichten zwischen genetischen Ketten von großem Interesse. Wenn nach BODMER (1972) "Selektion ein Überlebensvorteil" bringt, muß diese mit denjenigen Gentypen verbunden sein, die solche Genkopplungsgruppen bilden. Die bisher festgestellten Krankheits-

assoziationen würden nach diesem Modell als kleineres Übel für das biologische Überleben bedeutsamer Genkopplungen mitvererbt werden. Es kann angenommen werden, daß besonders die Empfänglichkeit oder Resistenz gegenüber Neoplasien, Autoimmunkrankheiten und Infekten stark mit dem HLA - Komplex in irgendeiner Weise verbunden ist (McDEVITT u. BODMER, 1974). Ob allerdings die HLA - Antigene ätiologisch wirksam sind oder eher Marker-Gene darstellen für Krankheiten, die direkt oder indirekt mit dem MHC (major histocompatibility complex) verbunden sind, ist noch offen. Für das erstere spricht die Assoziation der A - Region mit der idiopathischen Hämochromatose oder des 21-Hydroxylasemangels mit der B - Region (HAHN, 1978). Über die Entstehung der mit dem HLA - Determinanten gekoppelten Krankheiten gibt Abbildung 7 eine Vorstellung:

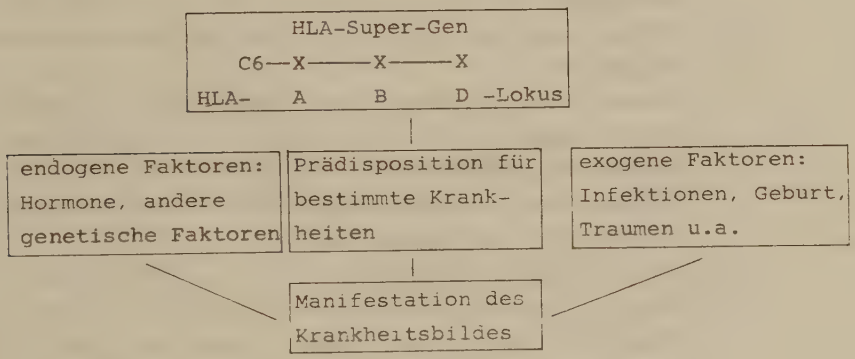

Abbildung 7: Erläuterung siehe Text (BERTRAMS, 1976).

Es ist also anzunehmen, daß die weitere Analyse der Region um die A - und B - Loci den Schlüssel zum Verständnis vieler Krankheiten enthält (HAHN, 1978). Welche Rolle

allerdings der HLA - C - Lokus spielt,ist nicht genau bekannt. DE VRIES et al. (1977) haben kürzlich Hinweise für die Beteiligung dieser Region an der Regulation der zellulären Immunantwort gegen Vaccinia Virus vorgelegt.

Tabelle 6: Wirkungsmechanismen, die für die HLA gekoppelten "Krankheitsgene" diskutiert werden (SVEJGAARD et al., 1975; HAHN, 1978).

---

1. Strukturelle Ähnlichkeit zwischen Pathogenen und Genprodukten (molekulare Mimikry).
2. Wechselwirkung des Genproduktes mit Rezeptoren für Pathogene.
3. Bindung von Pathogenen an die Zellmembran durch die Genprodukte.
4. Wechselwirkung zwischen Genprodukt und Pathogen auf der Zellmembran, die zur Bildung einer gemeinsamen fremden Struktur führt.
5. Wirkung als Immunantwortgendefekt.
6. Wirkung als Komplementdefekt.
7. Wirkung als Enzymdefekt.
8. Wirkung als Hormondefekt.
9. Störung der Zell-Zell-Wechselwirkung durch das Genprodukt, z.B. bei der Zelldifferenzierung.

---

6. HLA - System und Dickdarmkarzinom

Bezogen auf die Entwicklung von Dickdarmkarzinomen könnten wohl alle oben beschriebenen Mechanismen eine Rolle spielen. Zum einen die Rezeptorenfunktion der HLA - Antigene A, B und C, die hier besondere Bedeutung bei der stetig steigenden Zahl von toxischen und karzinogenen, endogen und exogen entstehenden Stoffen hätten. Zum anderen wäre eine immunologische Lücke (Kreuztoleranz), die es nicht möglich macht, Antigene oder entartete Zellen zu eliminieren, vorstellbar. Weiterhin muß eine virologische Entstehung des Dickdarmkarzinoms in die Diskussion mit einbezogen werden, in der die Antigene des HLA - Systems das Erkennungsmuster für den Virus (die Viren) sein könnten. Auch der eingangs beschriebene rezessive Vererbungsgang, bzw. die heriditäre Vorbelastung, könnte sich im HLA - System widerspiegeln.
Verstärkt werden diese Überlegungen durch das Ergebnis von TERASAKI u. MICKEY (1975), welche feststellen, daß der Haplotyp A1 und B12 gehäuft beim Rektum-Karzinom vorkommt. Diese Überlegungen und theoretischen Voraussetzungen waren der Grund für unsere Untersuchung bei Trägern adenomatöser Dickdarmpolypen und Dickdarmkarzinompatienten der HLA - A, B und C Antigene. Zwar würden positive Ergenisse nicht zur Klärung der Ätiologie beitragen, doch würden sie uns dem Ziel einer selektiveren Vorsorgeuntersuchung näherbringen.

7.1. Versuchsdurchführung und Auswertung

7.1.1. Serologische Methode

Zur Bestimmung der HLA - A, B und C Antigene verwandten wir den Zweistufen - Zytotoxizitätstest nach TERASAKI bzw. NIH (National Institute of Health test). Hierbei werden 1µl vom Patienten gewonnene Lymphozytensuspension (in Hanks´Lösung, substituiert mit 1o% fetalem Kälberserum und auf 2ooo Zellen 1µl eingestellt) mit 1µl HLA - Testserum unter Paraffinöl vermischt und 3o Minuten bei +15° C bis +25°C inkubiert. Danach werden 5µl Kaninchenkomplement und nach weiteren 6o Minuten, bei der oben genannten Temperatur, 3µl 5% wässriges Eosin und zwei Minuten später 8µl Formaldehyd (35-4o%ig, pH 7) hinzugegeben.

7.1.2. Kontrollen

Zur Beurteilung der Reaktion sind bei jeder Testserie ein positives Kontroll - Serum und zwei negative Kontroll-Seren mitgeführt worden. Üblicherweise sind in der Positivkontrolle 8o-1oo%, in der Negativkontrolle maximal 1o% der Testzellen lysiert. Hiermit kann man feststellen, ob das Testserum, Zellsuspension und Kaninchenkomplement ausreichend miteinander vermischt worden sind (Positivkontrolle) oder aber die zu testenden Lymphozyten vorgeschädigt sind (Negativkontrolle).

7.1.3. Beurteilung

Das Ergebnis wurde mit einem umgekehrten Phasenmikroskop abgelesen, und Reaktionen wurden als positiv bezeichnet, wenn bei maximal 1o% Lysis in der Negativkontrolle mindestens 4o% der Zellen angefärbt waren (JOHANNSEN, 1978; KISS-MEYER-NIELSEN, 1974).

1. Fertig bestückte Mikrotestkammer der Firma BIOTEST

	A	B	C	D	E	F
1	A1	A1	A2	A2	A3	A3
2	A9	A9	Aw24	A1o	A1o	Aw25
3	Aw26	A11	A11	A11	A28	A28
4	A29	A29+ Aw31	Aw3o+ 31+29	Aw3o+ Aw31	A29	B5
5	B5	B7	B7	B8	B8	B12
6	B12	B13	B13	B14	B14	B15
7	B15	Bw16	B17	B17	Bw21	Bw21
8	Bw22	Bw22	Bw22 Cw1	B27	B27	Bw35
9	Bw35	B37	Bw38 A2	Bw39	B4o	B7+ Bw4o
1o	B13+ 4o	Cw2	Cw4	Cw4	Cw5	Kontr. negat.

2. Selbstbestückte Mikrotestkammer

	A	B	C	D	E	F
1	A1	A1	A3	A3	A2+A28	A2+A28
2	Aw26	Aw26	A28	A28	A29+ Aw31	A29+ Aw31
3	Bw44 Bw45	Bw44+ Bw45	B5+ Bw35	B5+ Bw35	Bw51+ Bw52	Bw51+ Bw52
4	B5	B5	B7	B7	B8	B8
5	B15	B15	B17	B17	Bw21	Bw21
6	B27	B27	B27	B27	B17	B17
7	B4o	B4o	B4o+ B13	B4o+ B13	Bw49	Bw49
8	Cw3	Cw3	Cw4	Cw4	Cw5	Cw5
9	Bw35	Bw35	Bw35	Bw35	Bw37	Bw37
1o	Cw4+ Bw35	Cw4+ Bw35	Cw1+ Bw22	Cw1+ Bw22	Ser. negat.	Ser. posit.

7.1.4. Verwandte Seren

Die Bestimmung fand mit Hilfe der gebrauchsfertigen Mikrotestkammern der Firma BIOTEST und einer selbstbestückten zweiten Testplatte statt (Abb.8). Für diese Platte wurden folgende Seren verwandt:
Von der Firma BEHRING
HLA - A2+A28, B27, Cw3, Bw37, A1, A3, B7 und B5.
Von der Firma FRESENIUS
HLA - B5+Bw35, Bw44+Bw45 und Bw51+Bw52.
Von der Firma BIOTEST
HLA - Aw26, A28, A29+Aw31, B15, B17, Bw21, Cw4, Cw5, Bw49, Bw4o+B13, Cw4+Bw35, Bw35, Cw1+Bw22, B8, B5 und B4o.

7.2. Technische Probleme und Fehlermöglichkeiten

7.2.1. Kreuzreaktionen

Eine kaum zu lösende serologische Schwierigkeit besteht in dem Auftreten von Kreuzreaktionen. Sie machen es notwendig, mit möglichst vielen, verschiedenen Chargen von Antikörpern zu arbeiten. Trotzdem können Ergebnisse verfälscht sein, und der Grund für diese Kreuzreaktion ist darin zu suchen, daß ein Antigen mehrere antigene Determinanten besitzt und damit eine Vielzahl verschiedener Antikörper zu stimulieren vermag. Zudem enthalten die Seren, die mit Hilfe von artifiziell oder durch Schwangerschaft immunisierten Menschen gewonnen werden, neben den Antikörpern gegen das homologe HLA - Antigen bisweilen auch Antikörper gegen kreuzreagierende Antigene, die auf den zur Immunisierung verwendeten Leukozyten nicht vorkommen (ALBERT et al.,1973). Bis jetzt sind nur Kreuzreaktionen zwischen Antigenen eines Genortes, jedoch nicht zwischen den Antigenen zweier Loci beobachtet worden (JOYSES u. WOLF, 1978).
Abbildung 9 macht die komplizierten Verbindungen deutlich.

Abbildung9: Kreuzreaktionen zwischen einzelnen HLA - Antigenen (BARNSTABLE et al.,1978b).

Man muß also davon ausgehen, daß sich auch in einem "monospezifischen" Serum sehr häufig mehr oder weniger schwache, kreuzreagierende Antikörper befinden. Zum Beispiel reagieren die Antikörper gegen das Antigen B7 in verschiedenen Stärkegraden mit B27 und Bw22. Das läßt es sinnvoll erscheinen, von "operationalisierten" Monospezifitäten zu

sprechen, was dem oben Gesagten eher entgegen kommt (JOSEY u. WOLF, 1978). In unseren Untersuchungen haben wir versucht, den Fehler möglichst klein zu halten, indem wir möglichst viele Proben und verschiedene Chargen verwandten. Da es bei unserer Fragestellung primär auf Häufungen einzelner HLA - Antigene ankam und nicht auf eine komplette Typisierung eines Individuums, haben wir bei widersprüchlichen Ergebnissen der einzelnen Reaktionen keine Bewertung vorgenommen.

7.2.2. Das Komplement

Das von uns verwandte Kaninchen - Komplement vermittelte unter den gegebenen Bedingungen mit dem positiven Kontroll-Serum eine 80-100%ige Lyse von Testlymphozyten.

7.2.3. Typisierung

Um Fehltypisierungen zu vermeiden, wurden die gleichen Seren durchgehend für alle Probanden verwandt. Irrtümer können allerdings auch entstehen, wenn die Lymphozyten zu empfindlich oder zu resistent gegenüber den Antikörpern oder dem Komplement sind (CEPPELINI, 1971). Veränderte Reaktionen kommen vor allem unter folgenden Bedingungen vor:

- Verlust von HLA - Antigenen wurde bei der Behandlung mit Chloramphenicol beobachtet.
- Auch während Zytostatika-Therapie kann ein Verlust von HLA - Antigenen zeitweilig auftreten.
- Virusinfektionen könnten die Bildung von Neoantigenen induzieren (SVEJGAARD et al., 1975).

Da für die Gruppe der Dickdarmkarzinompatienten vor allem die zytostatische Therapie in Frage kommt, wurden die Bestimmungen entweder vor dem Beginn oder 4 bis 6 Wochen nach Beendigung derselben durchgeführt.

7.3. Herstellernachweis

A) Benötigte Reagenzien

1. Heparin (Liquemin , 25ooo E. Heparin in 5 ml)
   Fa. Hoffmann - La Roche AG, Grenzach - Wyhlen
2. Gradient Lymphoflott
   Fa. Biotest, Frakf./Main
3. Hanks´Lösung
   Fa. Flow Laboratories GmbH, Bonn
4. Medium, Medium 199 (mit L-Glut)
   Fa. Flow Lab.
5. Fetales Kälberserum
   Fa. Flow Lab.
6. Antiseren
   Fa. Behring, Marburg
   Fa. Biotest, Frankf./Main
   Fa. Fresenius, Bad Homburg v.d. Höhe
7. Positiv- und Negativkontrolle
   Fa. Behring, Marburg
8. Kaninchen Komplement
   Fa. Behring
9. Gelbstichiges Eosin
   Fa. Riedel de Haen AG, Seelze
10. Nichttoxisches Paraffin
    Fa. Riedel de Haen
11. 3o%iges Formalin
    Fa. Merck, Darmstadt

B) Benötigte Geräte

1. Kolbenhubpipetten 1o 1, 2o 1, 5o 1
2. Zentrifugenröhrchen
3. Pipettenröhrchen u. -sauger
4. Pasteurpipetten u. -sauger
5. Mikroliterspritzen mit Dosiervorrichtung
   Fa. Hamilton
6. Mikroliterpipetten von Drummond
   Fa. Hamilton

7. Zentrifuge
8. Umgekehrtes Phasenkontrastmikroskop
   Fa. Zeiss, Oberkochen
9. Labormikroskop mit Transformator
   Fa. Zeiss
10. Zell - Zählkammer
11. Mikrotestplatten (56 x 82mm), 6 x 10 Vertiefungen
    Fa. Greiner und Söhne, Nürtingen
12. Mikro - Dispenser
    Fa. Greiner und Söhne
13. Deckgläser, ca. 50 x 70 mm
    Fa. W. Fischer KG, Frankfurt/Main

7.4. Untersuchte Patienten

Bei den von uns untersuchten Patienten handelt es sich um Träger von histologisch untersuchten adenomatösen Polypen, bzw. um Patienten mit histologisch nachgewiesenen kolorektalen Adenokarzinomen. Dabei unterschieden wir nicht, ob es sich um einen fokalen oder schon infiltrativ wachsenden Tumor handelte. Die meisten Probanden wurden ambulant in die Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Abteilung für Hepatologie und Gastroenterologie der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten "Bergmannsheil", Bochum, leitender Arzt: Prof. Dr. B. May, einbestellt. Durch kooperative Zusammenarbeit mit der chirurgischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses Bochum-Langendreer, Universitätsklinik Bochum, unter Leitung des Chefarztes Prof. Dr. W. Kozuschek, konnte die notwendige Zahl an Patienten in kürzerer Zeit erreicht werden. Es handelte sich ausschließlich um, abgesehen von dem Primärleiden, gesunde Patienten, die im Ruhrgebiet wohnhaft waren. Somit waren sie mit der von uns herangezogenen Essener Kontrollgruppe (siehe unter 8.) vergleichbar.

8.1. Statistische Fragestellung

Bei unserer Arbeit untersuchten wir 51 Träger adenomatöser Dickdarmpolypen und 56 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Es waren folgende Fragen zu klären:

1. Bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Phänotypfrequenzen des HLA - A und B Lokus bei beiden Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe?
2. Sind signifikante Unterschiede zwischen beiden untersuchten Patientengruppen festzustellen?
3. Gibt es signifikante Unterschiede der Gesamtgruppen aus Trägern von Dickdarmpolypen und Dickdarmkarzinompatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe unter den gleichen Fragestellungen wie oben?

Als Vergleichsgruppe dienten 1ooo Blutspender aus dem Ruhrgebiet (BERTRAMS et al., 1974). Alle Personen waren deutscher Abstammung und in Essen, bzw. im Ruhrgebiet wohnhaft. Sie waren nicht verwandte "Dauer" - Blutspender und klinisch gesund. Da Blutspender im allgemeinen mehr von Jungen und Gesunden gestellt werden, ist es nicht absolut sicher, ob die HLA - Frequenzen repräsentativ sind. Insofern ist die Gruppe der Blutspender nicht, im streng statistischen Sinne, zufällig zusammengestellt. Es besteht aber aufgrund umfangreicher Studien kein Anlaß, daran zu zweifeln, daß die HLA - Frequenzen der Blutspender denen der Gesamtbevölkerung entsprechen (SVEJGAARD et al.,1975).

8.2. Statistische Grundlagen

Zuallererst ist es von Interesse, ob Differenzen zwischen den Gruppen sich als signifikant erweisen. Wir bedienten uns hierzu des bekannten Chi - Quadrat - Vierfeldertestes, dessen Voraussetzungen zur Durchführung bei unseren Kollektiven vorlagen (ALBERT u. GÖTZE, 1977). Dazu wählten wir

das in der Medizin meist übliche 5% - Signifikanzniveau und berechneten für jede einzelne HLA - Gruppe die Prüfgröße χ^2, in welcher zusätzlich bei der Berechnung die Yatesche Korrelation $\frac{N}{2}$ eingearbeitet ist.

Vierfeldertest:

	Anzahl der Individuen		Zusammen
	pos.	negat.	
Patienten:	a	b	a + b
Kontrolle:	c	d	c + d
Zusammen:	a + c	b + d	a + b + c + d = N

χ^2 Berechnung:

$$\chi^2 \frac{(a \times d - b \times c - \frac{N}{2})^2 \times N}{(a + c)\ (b + d)\ (a + b)\ (c + d)}$$

Eine Signifikanz liegt vor, wenn der berechnete χ^2-Wert sich größer erweist als der in der χ^2-Verteilung zum Signifikanzniveau gehörende theoretische Wert, der statistischen Tafeln zu entnehmen ist und in unserem Fall 3,84 beträgt. Selbst wenn dies zutrifft, ist damit noch keine quantitative Aussage zu erhalten. Hierfür wurde der Begriff des relativen Erkrankungsrisikos eingeführt, der auch die Stärke der Assoziation beschreibt. Berechnet wird es mit der Formel:

$$x = \frac{a \times b}{b \times c}$$

A, b, c und auch d können aus der 2x2 Tabelle entnommen werden, die auch zur Bestimmung der Signifikanz benutzt wird.

Das relative Risiko ergibt also, wievielmal häufiger eine Krankheit bei Individuen ist, die den Faktor besitzen, in Relation zu Personen, die diesen Faktor nicht haben. Werte größer 1 bedeuten eine positive, kleiner 1 eine negative Assoziation. Das gilt nur unter der Voraussetzung, daß der Vergleich statistisch signifikant ist (ALBERT u. GÖTZE 1977). Dabei muß man beachten, daß des öfteren eine Diskrepanz besteht zwischen dem berechneten Assoziationsgrad (relativen Risiko) und der entsprechenden biologischen Bedeutung. Beispielsweise ist der so berechnete Assoziationsgrad zwischen HLA - A7 und MS ziemlich schwach. Andererseits wurde gefunden, daß der HLA - Komplex für diese Krankheit von pathognomonischer Bedeutung ist (SVEJGAARD et al. 1975, ALBERT 1977). Weiterhin ist die Gruppengröße von Bedeutung, die beim untersuchten Kollektiv zwischen 50 und 100 Personen liegen sollte, um meßig starke Assoziationen zu beurteilen.

In der Untersuchung wurde die Phänotypenfrequenz und die Genfrequenz nach folgender Formel ermittelt:

$$p = 1 - \sqrt{1 - f}$$

(f = jeweilige Phänotypfrequenz)

Des weiteren berechneten wir in Anlehnung an die Essener Studie, die zu erwartenden Phänotypen (in den Tabellen Erwartungszahl) der HLA - A und B Serien mit der Formel:

$$n_{1,2} = N\,(2p_1p_2)$$

$$n_1 = N\,(p_1^2 + 2p_1r) \text{ und}$$

$$n_0 = Nr^2$$

Hier sind p_1 bzw. p_2 die Genfrequenzen der betreffenden HLA - Antigene und r die Genfrequenz des "Null " - Antigens.
Da die Zahl der untersuchten Patienten zu gering war, konnten wir die Frage, ob die Verteilung mit dem Hardy - Weinberg - Gesetz übereinstimmt, das heißt, ob ein Gleichgewicht zwischen der Anzahl der Heterozygoten und der Homozygoten besteht, offen lassen. Die Ergebnisse sind im Anhang wiedergegeben.

9.1. Auswertung der serologischen Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen wiedergegeben:

Tabelle

7 Phäno- und Genotypenfrequenzen der 56 Dickdarmkarzinompatienten

8 Phäno- und Genotypenfrequenzen der 51 Träger von adenomatösen Dickdarmpolypen

9 Phäno- und Genotypenfrequenzen der 1o7 untersuchten Personen

1o Vergleich der Phänotypenfrequenzen von 56 Dickdarmkarzinom-Patienten mit der Kontrollgruppe

11 Vergleich der Phänotypenfrequenzen von 51 Trägern adenomatöser Dickdarmpolypen mit der Kontrollgruppe

12 Vergleich der Phänotypenfrequenzen der 1o7 untersuchten Personen mit der Kontrollgruppe

13 Vergleich der Phänotypenfrequenten der 51 Träger von adenomatösen Dickdarmpolypen mit 56 Dickdarmkarzinompatienten

In den Auswertungen ist zu beachten, daß in

A9 Aw23 und Aw24,
A1o Aw25 und Aw26,
A29 Aw3o und Aw31

enthalten sind, da sie antigene Determinanten des entsprechenden Antigens sind. In Tabelle 1o, 11 und 12 sind als Vergleichsgruppe der HLA - C Antigene die Phänotypfrequenzen der europäischen Bevölkerung wiedergegeben (BERTRAMS, 1976). Populationsgenetisch sind diese nicht vergleichbar, und deshalb haben wir bei diesen HLA - Gruppen auf den Chi - Quadrat - Test verzichtet. Die in Tabelle 1o, 11 und 12 in Klammern wiedergegebenen Zahlen entsprechen denen der positiven serologischen Bestimmungen.

Tabelle 7: Phäno- und Genotypenfrequenzen der 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Phänotypenfrequenz	Genotypenfrequenz	Zahl der Bestimmungen
A1	23,22	o,1238	13
A2	58,93	o,3591	33
A3	37,71	o,21o8	2o
A9	12,5o	o,o646	7
A1o	3,57	o,o18o	2
A11	1o,71	o,o551	6
A28	14,29	o,o742	8
A29	12,5o	o,o646	7
"O"		o,o298	
B5	14,29	o,o742	8
B7	32,14	o,1762	18
B8	21,43	o,1136	12
B12	23,21	o,1237	13
B13	7,14	o,o364	4
B14	5,36	o,o272	3
B15	7,14	o,o364	4
Bw16	7,14	o,o364	4
B17	12,5o	o,o646	7
Bw21	5,36	o,o272	3
B27	1o,71	o,o551	7
Bw35	19,64	o,1o36	11
B37	1,79	o,oo9o	1
B4o	16,o7	o,o839	9
"O"		o,o325	
Cw1	-	-	-
Cw2	-	-	-
Cw3	21,43	o,1136	12
Cw4	23,21	o,1237	13
Cw5	1,79	o,oo9o	1
"O"		o,7537	

Tabelle 8: Phäno- und Genotypenfrequenzen der 51 Träger von adenomatösen Dickdarmpolypen

	Phänotypenfrequenz	Genotypenfrequenz	Zahl der Bestimmungen
A1	39,22	o,22o4	2o
A2	35,29	o,1956	18
A3	31,37	o,1716	16
A9	19,61	o,1o34	1o
A1o	13,73	o,o712	7
A11	15,69	o,o818	8
A28	13,73	o,o712	7
A29	7,84	o,o4oo	4
"O"		o,o449	
B5	15,69	o,o818	8
B7	19,61	o,1o33	1o
B8	23,53	o,1255	12
B12	15,69	o,o818	8
B13	9,8	o,o5o3	5
B14	1,96	o,oo98	1
B15	17,65	o,o925	9
Bw16	5,88	o,o925	3
B17	17,65	o,o925	9
Bw21	1,96	o,oo98	1
B27	13,72	o,o711	7
Bw35	11,72	o,o6o4	6
B37	1,96	o,oo98	1
B4o	17,65	o,o925	9
"O"		o,o891	
Cw1	3,92	o,o198	2
Cw2	7,84	o,o4o	4
Cw3	31,37	o,1716	16
Cw4	19,61	o,1o33	1o
Cw5	9,8	o,o5o3	5
"O"		o,615o	

Tabelle 9: Phäno- und Genotypenfrequenzen der 1o7 untersuchten Personen

	Phänotypenfrequenz	Genotypenfrequenz	Zahl der Bestimmungen
A1	3o,84	o,1684	33
A2	47,66	o,2765	51
A3	33,64	o,1854	36
A9	15,89	o,o829	17
A1o	8,41	o,o43o	9
A11	13,o8	o,o677	14
A28	14,o2	o,o727	15
A29	1o,28	o,o528	11
"O"		o,o5o6	
B5	14,95	o,o778	16
B7	26,17	o,14o7	28
B8	22,43	o,1193	24
B12	19,63	o,1o35	21
B13	8,41	o,o43o	9
B14	3,74	o,o189	4
B15	12,15	o,o627	13
Bw16	6,54	o,o333	7
B17	14,95	o,o778	16
Bw21	3,74	o,o189	4
B27	12,15	o,o627	13
Bw35	15,89	o,o829	17
B37	1,87	o,oo94	2
B4o	16,82	o,o88o	18
"O"		o,o611	
Cw1	1,87	o,oo94	2
Cw2	3,74	o,o189	4
Cw3	26,17	o,14o8	28
Cw4	21,5o	o,114o	23
Cw5	5,61	o,o285	6
"O"		o,6884	

Tabelle 1o: Vergleich der Phänotypenfrequenzen von 56 Dickdarmkarzinom-Patienten mit der Kontrollgruppe

	Phänotypenfrequenz von 1ooo Blutsp.	Phänotypenfrequenz von Ca.-Pat. (56)		Chi-Quadrat
A1	28,9	23,22	(13)	o,5842
A2	51,o	58,93	(33)	1,o347
A3	28,8	37,71	(2o)	o,9153
A9	18,3	12,5	(7)	1,6341
A1o	1o,8	3,57	(2)	3,8947
A11	1o,o	1o,71	(6)	o,oo31
A28	6,8	14,29	(8)	3,2966
A29	9,4	12,5o	(7)	o,2853
B5	14,2	14,29	(8)	o,o3o4
B7	26,o	32,14	(18)	o,oo745
B8	2o,o	21,43	(12)	o,oooo
B12	21,8	23,21	(13)	o,oo69
B13	4,3	7,14	(4)	o,45o1
B14	6,8	5,36	(3)	o,4813
B15	15,o	7,14	(4)	3.2968
Bw16	6,3	7,14	(4)	o,ooo9
B17	7,9	12,5o	(7)	o,9481
Bw21	4,4	5,36	(3)	o,oooo
B27	9,7	1o,71	(6)	o,ooo4
Bw35	17,2	19,64	(11)	o,o833
B37	1,2	1,79	(1)	o,o556
B4o	13,7	16,o7	(9)	o,o984
Cw1	8,8	-		
Cw2	11,9	-		
Cw3	21,9	21,43	(12)	
Cw4	23,3	23,21	(13)	
Cw5	8,8	1,786	(1)	

Tabelle 11: Vergleich der Phänotypenfrequenzen von 51 Trägern adenomatöser Dickdarmpolypen mit der Kontrollgruppe

	Phänotypenfrequenz von 1ooo Blutsp.	Phänotypenfrequenz von 51 adenom.Polyp-trägern	Chi-Quadrat
A1	28,9	39,22 (2o)	1,9524
A2	51,o	35,29 (18)	5,4369
A3	28,8	31,37 (16)	o,o561
A9	18,3	19,61 (1o)	o,oo25
A1o	1o,8	13,73 (7)	o,1788
A11	1o,o	15,69 (8)	1,14o3
A28	6,8	13,73 (7)	3,7422
A29	9,4	7,84 (4)	o,3841
B5	14,2	15,69 (8)	o,oo83
B7	26,o	19,61 (1o)	1,4oo4
B8	2o,o	23,53 (12)	o,1184
B12	21,8	15,68 (8)	1,4672
B13	4,3	9,8 (5)	2,2281
B14	6,8	1,96 (1)	2,7254
B15	15,o	17,65 (9)	o,o988
Bw16	6,3	5,88 (3)	o,1729
B17	7,9	17,65 (9)	4,8o579
Bw21	4,4	1,96 (1)	1,4254
B27	9,7	13,72 (7)	o,8374
Bw35	17,2	11,72 (6)	1,442o
B37	1,2	1,96 (1)	o,o289
B4o	13,7	17,65 (9)	o,3451
Cw1	8,8	3,92 (2)	
Cw2	11,9	7,84 (4)	
Cw3	21,3	31,37 (16)	
Cw4	23,3	19,61 (1o)	
Cw5	8,8	9,8 (5)	

Tabelle 12: Vergleich der Phänotypenfrequenzen der 1o7 untersuchten Personen mit der Kontrollgruppe

	Phänotypenfrequenz von 1ooo Blutsp.	Phänotypenfrequenz der 1o7 Probanden		Chi-Quadrat
A1	28,9	3o,84	(33)	o,o95o
A2	51,o	47,66	(51)	o,5743
A3	28,8	33,64	(36)	o,8744
A9	18,3	15,89	(17)	o,56o4
A1o	1o,8	8,41	(9)	o,8636
A11	1o,o	13,o8	(14)	o,6894
A28	6,8	14,o2	(15)	6,2587
A29	9,4	1o,28	(11)	o,oo48
B5	14,2	14,95	(16)	o,ooo4
B7	26,o	26,17	(28)	o,oo61
B8	2o,o	22,43	(24)	o,1176
B12	21,8	19,63	(21)	o,o414
B13	4,3	8,41	(9)	2,7859
B14	6,8	3,74	(4)	2,o36o
B15	15,o	12,15	(13)	o,8731
Bw16	6,3	6,54	(7)	o,o124
B17	7,9	14,95	(16)	5,2932
Bw21	4,4	3,74	(4)	o,3239
B27	9,7	12,15	(13)	o,4o32
Bw35	17,2	15,89	(17)	o,231o
B37	1,2	1,87	(2)	o,1785
B4o	13,7	16,82	(18)	o,5448
Cw1	8,8	1,87	(2)	-
Cw2	11,9	3,74	(4)	-
Cw3	21,9	26,17	(28)	-
Cw4	23,3	21,5o	(23)	-
Cw5	8,8	5,61	(6)	-

Tabelle 13: Vergleich der Phänofrequenzen der 51 Träger von adenomatösen Dickdarmpolypen mit 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Phänotypenfrequenz von 51 Polypenträgern	Phänotypenfrequenz 56 Dickdarmca-Patient.	Chi-Quadrat
A1	39,22	23,22	2,4979
A2	35,29	58,93	6,8856
A3	31,37	37,71	o,4618
A9	19,61	12,5o	o,5473
A1o	13,73	3,54	2,3759
A11	15,69	1o,71	1,o998
A28	13,73	14,29	o,1311
A29	7,84	12,5o	1,234o
B5	15,69	14,29	o,47o4
B7	19,61	32,14	2,868o
B8	25,53	21,43	o,ooo8
B12	15,69	23,21	1,1496
B13	9,8	7,14	o,o215
B14	1,96	5,36	2,o597
B15	17,65	7.14	1,8629
Bw16	5,88	7,14	o,4287
B17	17,65	12,5o	o,221o
Bw21	1,96	5,36	1,9453
B27	13,72	1o,71	o,o554
Bw35	11,72	19,64	1,8993
B37	1,96	1,786	o,4363
B4o	17,65	16,o7	o,oo17
Cw1	3,92		
Cw2	7,84		
Cw3	31,37	21,43	
Cw4	19.61	23,21	
Cw5	9,8	1,79	

9.2. Ergebnisse

In den Tabellen 7, 8 und 9 sind die Ergebnisse der Untersuchung wiedergegeben. Hierbei liegt das sogenannte "O" - Antigen, also die von uns nicht erfaßten HLA - Antigene, zwischen 3,3% und 8,9%. Diese Zahlen liegen im Rahmen der Essener Studie. Die HLA - C Antigene waren nur zu 32% positiv bestimmbar. Der Grund hierfür liegt auf der einen Seite darin, daß uns nicht alle der notwendigen Seren zur Verfügung standen, auf der anderen Seite darin, daß die Zahl der nicht entdeckten Loci doch noch relativ groß ist.

Zweifelhafte diagnostische Ergebnisse wurden von uns als negativ bewertet. Dies impliziert für die statistische Auswertung, daß eine Signifikanzprüfung nur sinnvoll ist für die Fälle, in denen die HLA - Frequenz größer ist als in der von BERTRAMS untersuchten Ruhrgebietsbevölkerung. Die Ergebnisse in Tabelle 1o zeigen eine relative Häufung in den HLA - Gruppen A28 und B17. Einen signifikanten Unterschied konnten wir in diesen beiden Antigengruppen bei dem Vergleich der Allgemeinbevölkerung mit Trägern von Dickdarmpolypen feststellen (Tab. 11). Die Zusammenfassung beider Gruppen (Tab. 12), die der Karzinompatienten und Polypenträger, bestätigte die Alternativhypothese, berechnet durch der Chi - Quadrat Test, daß unsere untersuchten Gruppen sich in bezug auf HLA - A28 und B17 von der Allgemeinbevölkerung unterscheiden. Von verschiedenen Autoren wurde in der Vergangenheit die These aufgestellt, daß Dickdarmkarzinome sich ausschließlich auf dem Boden eines Polypen entwickeln. Da sich bei keiner HLA - Frequenz ein signifikanter Unterschied zeigte (Tab. 13), besteht kein Anlaß, auf Grund unserer Untersuchung an obiger These zu zweifeln.

Die Berechnung des relativen Erkrankungsrisikos ist in Tabelle 14 wiedergegeben. Der Assoziationsgrad ist im Vergleich

mit z.B. der ankylosierenden Spondylitis als geringgradig zu bezeichnen. Trotzdem bleibt noch ein interessantes

	Polypenträger	Dickdarmkarzinom-patienten	Beide Gruppen zusammen
A28	2,18	2,28	2,23
B17	2,49	1,67	2,o5

Tabelle 14: Relatives Erkrankungsrisiko

Ergebnis festzuhalten: Zwei von uns untersuchte Patienten gaben an, daß in ihrer Familie Eltern oder Geschwister gehäuft an Dickdarmkarzinom erkrankt bzw. verstorben waren. Beide Patienten besaßen entweder das HLA - A28 oder B17 Antigen. Leider war es uns nicht möglich, bei weiteren Familienangehörigen eine HLA - Typisierung vorzunehmen, da sie entweder verstorben oder nicht erreichbar waren oder sich weigerten, an einer Untersuchung teilzunehmen. Deshalb können wir unsere Ergebnisse nur wiedergeben, ohne einen zusammenhängenden Nachweis zu führen.

1o. Diskussion

Alle Vorsorgeprogramme gehen von der Vorstellung aus, daß der Erfolg der Karzinombehandlung vor allem durch die Früherfassung der ersten Veränderungen bestimmt wird. Doch bleibt zu bedenken, daß selbst bei früherer Entdeckung eines Malignoms es schon mehr als die Hälfte seiner Lebenszeit hinter sich hat (GULLUND, 1977). Das gilt auch für das Dickdarmkarzinom, welches erst 1o bis 2o Jahre nach der Entstehung erster Karzinomzellen klinisch manifest wird (HÖPKER, 1978). Bisher stehen folgende Möglichkeiten zur möglichst frühen Erfassung von polypösen bzw. tumorösen Veränderungen zur Verfügung:

- Suche nach okkultem Blut
  Die in die Routine-Krebsvorsorge eingeflossene Methode beruht auf der Annahme, daß Tumoren des Dickdarms, im speziellen Polypen und Karzinome, relativ früh bluten. Hier wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Hilfe der modernen Guajac-Test Methode (z.B. Haemocult^{R} - Test) Blut im Stuhl nachgewiesen. Die Ergebnisse sind insgesamt als positiv zu bewerten, doch gilt zu bedenken, daß die Rate der falsch negativen Befunde zwischen 5% (HERZOG u. EWE, 1979) und 35% (SCHEWE et al., 1979) für Karzinome und bis zu 58% (SCHEWE et al., 1979) für Polypen angegeben wird.
- Digitale Untersuchung
  Digital können kaum 1o% der asymptomatischen Dickdarmkarzinome getastet werden (WEISS et al., 1977), und diese Untersuchung ist somit kaum als Vorsorgeuntersuchung geeignet.
- Rektoskopie
  Wesentlich effizienter ist die Rektoskopie, die ungefähr 4o bis 6o% der Tumoren erfaßt (DEYHLE, 1979).

- Kolorektoskopie
  Als medizinisch fast ideal ist die Kolorektoskopie anzusehen, welche als Untersuchungsmethode in der Lage ist, selbst kleinste Veränderungen im gesamten Dickdarm zu erfassen. Weiterhin bietet sie die Möglichkeit der Abtragung von Polypen und der Entnahme von Biopsien. Die diagnostische Treffsicherheit variiert zwischen etwa 12% falsch negativen Befunden und einer um 22% höheren Befundausbeute gegenüber dem Röntgendoppelkontrasteinlauf (HERZOG u. EWE, 1979). Doch ist die Methode zu aufwendig, als daß sie zur routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung geeignet wäre.
- CEA
  Die Bestimmung des karzioembryonalen Antigens ist nur erfolgsversprechend bei CEA produzierenden Tumoren, wie z.B. dem kolorektalen Karzinom.
  Nicht jedes Dickdarmkarzinom allerdings bildet Tumor-assoziierte Antigene, und falls das CEA bestimmbar ist, korreliert es mit der Tumor - Stadieneinteilung nach Dukes. Der Test ist von sehr geringem Wert in der Vorsorge, weil ein erhöhter Serumspiegel nur bei 2o% der Patienten im Dukes - Stadium A vorkommt (ZAMCHEK, 1978).

Wenn man nun noch die Beteiligungsraten an den gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen hinzuzieht, die in der Bundesrepublik Deutschland bei den Frauen um 35%, bei den Männern gegen 2o% liegen (VAN DER LINDE, 198o), sind die Perspektiven einer Früherfassung nicht gerade als positiv anzusehen.
Das eigentliche Ziel unserer Untersuchung, mit Hilfe des HLA - Systems eine hereditäre Vorbelastung zu erkennen, um daraus ein individuelles "Vorsorgeprogramm" zu entwickeln, haben wir nicht erreichen können. Das relative Risiko als Träger des Merkmals A28 bzw. B17 ist zu gering, als daß man es zu einer spezifischen Aussage, wie z.B. bei der ankylosierenden Spondylitis in Bezug auf B27, verwenden könnte.

Ein rezessiver Erbgang ist aus den von uns erfaßten Phänotypen nicht ablesbar, aber damit nicht ausgeschlossen. Denn der von uns festgestellte signifikante Unterschied in den HLA Gruppen A28 und B17 kann auch in einem Kopplungsungleichgewicht eines für das eigentlich pathologische Geschehen "unspezifischen Nebengens" (JÖRGENSEN, 1979) begründer sein. Das bedeutet, daß, falls es überhaupt einen entscheidenden Vererbungsmodus für die Entstehung des Dickdarmkarzinoms gibt, er sich nicht an die von uns untersuchten HLA - Gruppen bindet.
Die eingangs diskutierte Rezeptorfunktion der HLA - Antigene gegenüber Viren und Bakterien oder karzinogenen Substanzen ist in unserer Untersuchungsserie nicht zu bestätigen.
Divergierend zu unseren Ergebnissen sind die Resultate von TERASAKI und MICKEY (1975), die den Haplotyp A1 und B12 beim Dickdarmkarzinom gefunden haben. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich in der unterschiedlichen Population begründet, da nur Einwohner, die in Los Angeles leben, untersucht wurden. Man kann die Ergebnisse in diesem Sinne als Bestätigung unserer Untersuchung ansehen, die auch eine Häufung, nur in einer populationsgenetisch anderen Gruppe, festgestellt hat.
Bestätigt hat sich allerdings unsere Annahme, daß sich die Probandengruppen untereinander nicht signifikant in bezug auf das HLA - Muster unterscheiden. In diesem Sinne würde sich die Vorstellung, daß die Entwicklung eines Dickdarmkarzinoms einen vorherbestehenden Polypen zur Voraussetzung hat, weiter belegen.
Abschließend bleibt festzuhalten, daß über die Ätiopathogenese des kolorektalen Karzinoms bzw. adenomatöser Polypen bis jetzt viele Beobachtungen, in vitro Ergebnisse und epidemiologische Daten vorliegen, ohne daß es möglich ist, aus diesen und unseren Untersuchungen eine individuelle Prognostik bzw. Prophylaxe abzuleiten. Es konnte weder der schlüssige Beweis dafür erbracht werden, daß die Zusammensetzung der Ernährung der auslösende Faktor ist, noch ein Beweis für das Vorhandensein eines rezessiven Erbganges. Gerade weil

Ernährungsgewohnheiten sehr veränderlich und individuell bestimmt sind, Diätempfehlungen wie z.B. der Zusatz von Füllstoffen umstritten sind, wäre es wünschenswert, empfindlichere Tumormarker, etwa im Sinne des CEA, zur Diagnose heranzuziehen und die familiäre Belastung mit Hilfe genetischer Untersuchungsmethoden zu analysieren. Auch wenn die von uns untersuchten HLA - Gruppen nur schwach positive Assoziationen erbrachten, ist die Erforschung des genetischen Anteils an der Tumorpathogenese zur genaueren Quantifizierung notwendig, um eine gezielte Betreuung des gefährdeten Patientenkreises zu ermöglichen.
Bis dahin gilt es, klinische Symptome wie

- Änderung der Stuhlgewohnheiten
- Blut oder Schleim im Stuhl
- Verschlußsymptome und gelegentlich ein tastbarer Tumor

verstärkt zu beachten und die anfangs aufgeführten Risikopatienten (mit Polyposis, Colitits ulcerosa etc.) ständig zu überwachen. Es erscheint geboten, Polypenträger als potentiell karzinomgefährdet zu betrachten und als solche zu behandeln. Da das Dickdarmkarzinom im Vergleich mit anderen gastrointestinalen Tumoren eine ungleich bessere Prognose besitzt, sind für die chirurgische Therapie dieses Karzinoms gute Voraussetzungen gegeben. Selbst bei geringen Symptomen oder bei vorhandener Familienanamnese sollte sich der Arzt großzügig zu aufwendigeren Untersuchungsmethoden entschließen. Denn so ist z.B. stets das relativ geringe Risiko der Koloskopie in der Hand des Geübten abzuwägen gegen die Möglichkeit, an einem Dickdarmkarzinom erkrankt zu sein. Die Notwendigkeit einer effizienteren Früherkennung wird deutlich, wenn man bedenkt, daß 1977 in der Bundesrepublik Deutschland mehr Menschen an Darmkrebs als im Straßenverkehr starben (RÖSCH, 1979).

11. Zusammenfassung

Wir typisierten 51 Träger von Dickdarmpolypen und 56 Dickdarmkarzinompatienten mit folgenden HLA - Seren: A1, A2, A3, A9, A1o, A11, A28, A29, B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, Bw16, Bw17, Bw21, B27, Bw35, B37, B4o, Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5. Ziel der Untersuchung war es, mit Hilfe eines serologisch erfaßbaren, autosomal kodominant vererbbaren Merkmals die genetischen Anteile an der Entstehung von adenomatösen Polypen und Dickdarmkarzinomen zu quanti- und qualifizieren. So wäre die Möglichkeit gegeben, eine weitere Risikogruppe zu definieren, die einer möglichst intensiven Vorsorge zuzuführen wäre. Weiterhin wollten wir untersuchen, ob der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von adenomatösen Polypen und Dickdarmkarzinom sich auch im HLA - System widerspiegelt. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant von der Allgemeinbevölkerung in den HLA - Gruppen A28 und B17. In der Gruppe A28 zeigten die Polypenträger ein Erkrankungsrisiko von 2,18; Dickdarmkarzinompatienten von 2,28 und beide Probandengruppen zusammen 2,23. In der Gruppe B17 waren die Ergebnisse für Polypenträger 2,49; Karzinompatienten 1,67 und für beide Patientengruppen zusammen 2,o5. Der Assoziationsgrad ist im Vergleich z.B. bei der ankylosierenden Spondylitis als geringgradig zu bezeichnen. Beide Gruppen untereinander zeigten in keiner von uns untersuchten HLA - Gruppe einen signifikanten Unterschied. Es besteht also kein Anlass, an der These zu zweifeln, daß die Entwicklung eines Dickdarmkarzinoms ausschließlich auf dem Boden eines Polypen geschieht. Unsere Ergebnisse lassen zwar eine gewisse endogene Disposition vermuten, doch erscheint die Bestimmung der HLA - Gruppen HLA - A28 und B17, z.B. im Rahmen eines Vorsorge - Screaning, als kaum sinnvoll.

11. Literaturverzeichnis

ALBERT. E.D., MICKEY, M.R. and TERASAKI, P.J.
A new approach to cross-reactivity in the HLA-system.
International Symposium on the standardisation of HLA reagents, Copenhagen 1973, S. Karger, Basel 1973, 1973 pp. 156 - 164

ALBERT. E.D.
The major histocompatibility complex in man.
Clinics in Rheumatic Diseases, Vol. 3, No. 2, 1977

ALBERT. E.D., GÖTZE, D.
The major histocompatibility system in man.
In: The major histocompatibility system in man and anomals. D.GÖTZE (ed.), Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1977, pp. 7 - 77, Not in circulation.

AMIEL, J.L.
Histocompatbility testing.
In: Report of a conference and workshop, Torino and Saint-Vincent, CORTINO, E.S., MATTIUZ, P.L., TOSI, R.M. (ed.), 1967

ARNOLD, K., OTTO, H.F.
Frühformen des kolorektalen Karzinoms.
Therapiewoche 28; 5oo1 - 5oo8 (1978)

BARNSTABLE, C.J., JONES, E. u.BODMER, W.F.
Defence and recognation.
In: Series II., LENNOX, E!S., University Park
Park Press, Baltimore M.D., 1978a, in press

BARNSTABLE, C.J., JONES, E.A., CRUMPTON, M.J.,
hemistry and genetics of HLA-antigens.
British Medical Bulletin, Vol. 34, No. 3: pp. 241 - 46, (1978b)

BERTRAMS, J.
HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit.
Dtsch. med. Wschr. 1o1: 178 - 184 (1976)

BERTRAMS, J., KUWERT, E.K.
Association of histocompatibility haplotype HLA - A3-B7 with multiple-sclerosis.
The Journal of Immunology, Vol. 117: 19o6 - 1912 (1976)

BERTRAMS, J., THRAENHART, O., LUBOLDT, W. u. KUWERT, E.
Histocompatibilitäts - (HLA-) Antigene bei 1ooo Blutspendern.
Ein Beitrag zum Aufbau einer Thrombozyten-, Leukozyten- und Knochenmark-Spenderbank.
Z. Immun.-Forsch. Bd. 148: 73 - 91 (1974)

BETZLER,M., HERFARTH, C.
Auswirkungen der Früherkennung auf die Therapie.
Münch. med. Wschr. 18: 616 - 18 (1979)

BODMER, W.F.
Population genetics oft the HLA-system: Retrospect and prospect.
In: Histocompatibility testing, DAUSSET, J., u. COLOMBANI, I., Munksgaard, Kopenhagen, 1972: p. 6111

BODMER, W.F.
The HLA-system, introduction.
Br. Med. Bull., Vol. 34, No. 3: pp 213 - 217, (1978)

BRADLEY, B.A., FESTENSTEIN, H.,
Cellular typing.
Br. Med. Bull., Vol. 34, No. 3: pp 223 - 233
(1978)

BURDETTE, W.J.
Colorectal carcinogenesis.
Cancer 34: 872 - 877 (1974)

CAVALLI-SFORZA, L.L., BODMER, W.F.
The genetics oft human populations.
Freeman, San Francisco, 1971 p. 255

CEPPELINI, R.
Old and new facts an speculations about
transplantation antigens of man.
In: Progress in Immunology, Amos, B., (ed.)
New York and London, Academic Press, 1971,
pp. 973 - 1025

GUDWORTH, A.G., u. FESTENSTEIN, H.
HLA-genetic heterogeneity in diabetes mellitus.
Br. Med. Bull., Vol. 34, No. 3: pp 285 - 291
(1978)

DAUSSET, J.
Le complexe HLA.
La Nouvelle Presse medicale 2o: 13o1 - 13o4
(1976a)

DAUSSET, J.
Le complexe HLA. Les associations entre HLA et
maladies.
La Nouvelle Press medicale 23: 1477 - 1482 (1976 b)

DRASER, B.S., HILL, M.J.
Human intestinal flora
London, New-York, Academic-Press 1974, p 212

DE VRIES, R.R., KREEFTENBERG, H.G., LOGGEN, H.G., VAN ROOD, J.J
In vitro immune responsiveness to vacchina virus and HLA.
New Engl. J. Med. 297: p 692 (1977)

DEYHLE, P.
Das Dickdarmkarzinom - Diagnose, Vorsorge, Prophylaxe.
Internist 2o: 39 - 43 (1979)

DICK, H.M.,
HLA and disease.
Introductory Review.
Br. Med. Bull., Vol. 34, No.3: pp. 271 - 274 (1978)

EBRINGER, A., COWLING, P., NYWA SUK, N., JAMES, D.C.,EBRINGER,R
Prediposition to disease and clinical implicatior
In: HLA and disease, Lws Editions de l'Institut National de la Sante et de la Recherche Medical Vol. 58. INSERM, Paris, 1976

GOLDENBERG, D.M.
Carcinoembryonic antigen and other tumor - assco-ciated antigens in colon cancer.
Diagnosis and managment.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign Vol. ",
E.GRUNDMANN (ed.), Stuttgart, New-York,
Gustav Fischer Verlag, 1978, pp 163 - 179

GROSSE-WILDE, H., NETZEL, B., MEMPEL, W., RUPPELT, W., BREHM, G., BERTRAMS, J., EWALD, R., LENHARD, V., RITTNER, C., SCHOLZ, S., ALBERT, E.D.
Immunogenetics of LD - determinants in man.
In: Histocompatibility testing, F. Kissmeyer Nielsen (ed.), Copenhagen, Munksgaard, 1976, pp. 526 - 532

GRUNDMANN, E.
Foreword.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign Volume 2, E. GRUNDMANN (ed.), Stuttgart, New-York, Gustav Fischer Verlag, 1978, p. V

GULLUND, P.M.
Colon Cancer.
Cancer 39: 2697 - 27o3 (1977)

HAHN, E.,
Das HLA - System und innere Erkrankungen.
Internist 19: 491 - 5oo (1978)

HERZOG, P., EWE, K.,
Methoden und Indikation der Früherkennung.
Münch. med. Wschr. 121: 612 - 615 (1979)

HILL, M.J.
Bacteria and the etiology of colonic cancer.
Cancer 34: 815 - 818 (1974)

HILL, M.J.,
The etiology of colon cancer.
Critical reviews in Toxicology 4: 31 - 82 (1975)

HILL, M.J.,
Epidemiology and etiology of colon cancer.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign Vol. 2, E.GRUNDMANN (ed.), Stuttdart, New-York, Gustav Fischer Verlag, 1978, pp. 15 - 27

HIRATA, A.A., TERASAKI, P.J.
Cross-reactions between streptococcal M proteins an human transplantation antigen.
Science Vol. 168: 1o95 - 1o96 (197o)

HÖPKER, W.W.,
Pethogenesis of gastrointestinal tumors.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign Vol. 2,
E. GRUNDMANN (ed.), Stuttgart, New-York, Gustav Fischer Verlag, 1978, pp. 29 - 51

JOHANNSEN, R.,
HLA - System.
Informationsbroschüre der Fa. Behring AG,
1. Aufl., 2978, Frankft./M.

JÖRGENSEN, G.,
Genetische Individualprognostik.
Münch. med. Wschr. 48: 1595 - 96 (1979)

JOESEY, V.C., WOLF, E.,
HLA - A, -B and C antigene, their serology and crossreactions.
Br. Med. Bull., Vol. 34, No. 3: pp. 217 - 222 (1978)

KISSMEYER-NIELSEN and THORSBY, E.,
Lymphocytotoxic microtechnique.
In: Manual of tissue typing techniques,
Department of Health, Education and Welfare
Publication No. 75 - 545 (NIH), 1974, p.5o

KLUGE, T.,
Familial cancer of the colon.
Acta chir. scand. 127: p. 392 (1964)

McCONNELL, R.B.,
Genetic aspects of colonic cancer.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign Vol. 2,
E. GRUNDMANN (ed.), Stuttgart, New-York, Gustav
Fischer Verlag, 1978, pp. 51 - 57

McDEVITT, H.O., BODMER, W.F.,
HLA immunresponse genes and disease.
Lancet I, 12: p. 69 (1974)

MILLER, L.H., Mason, S.J., DVOREEK, J.A., McGINNIS, M.H.,
ROTHMANN, J.K.,
HLA and disease.
Science 189: pp. 561 - 563 (1975)

MILLER, B., STROHMEYER, G.,
Divertikulose und Karzinom des Dickdarms als
Faserstoffmangelkrankheiten: Tatsache oder
Hypothese?
Der Internist 2o: 195 - 2oo (1979)

MORSON, B.C.,
Evolution of cancer of the colon and rectum.
Cancer 34: 845 (1974)

MORSON, B.C.,
Introduction.
In: The pathogenesis of colorectal cancer,
MORSON, B.C., (ed.), Vol. 1o in der series:
Major problems in pathology by BENNINGTON, J.L.,
Philadelphia, London, Toronto, W.B. Sauders
company, 1978: 1 - 13

NEUMANN, G.,
Zunahme der Kolonkarzinome.
Münch. med. Wschr. 121: 1475 - 76 (1979)

PETERS, H., KEIMES, A.M.,
Die Cholezystektomie als prädisponierender Faktor in der Genese des kolorektalen Karzinoms?
Dtsch. med. Wschr. 1o4: 1581 - 83 (1979)

RÖSCH, W., ELSTER, K.,
Gastrointestinale Präkanzerosen.
Karzinomfrüherkennung bei Risikopatienten.
Das gastrointestinale Kompendium. T. GHEORGHIN, (HRSG.), Baden-Baden, Brüssel, New-York, Gerhard Witzrock Verlag, 1977

RÖSCH, W.,
Schach dem Darmkrebs - aber wie?
Münch. med. Wschr. 121: 1483 - 84 (1979)

SCHEWE, S., FEIFEL, G., HELDWEIN, W., WEINZIERL, M., WOLF, W., BOLTE, H.D., KONRAD, E.,
Sensitivität des Haemoccult-Tests bei kolorektalen Tumoren.
Dtsch. med. Wschr. 1o4: 253 - 57 (1979)

SIMONS, M.J., AMIEL, J.L.,
In: DAUSSET, J. and SVEJGAARD, A. (ed.), HLA- and disease, Munksgaard, Copenhagen, 1977.
Zit. aus: DICK, H.M., HLA - and disease: Introductory review.
Brit. Med. Bull., Vol. 34, No. 3: 271 - 75 (1978)

STROMINGER, J.L., MANN, D.L., PARHAM, P., ROBB, R., SPRINGER, T., TERHORST, C., ohne Titel.
In: Cold Spring Habor, Symp. Quant. Biol. 41: 329 - 333 (1978)

SVEJGAARD, A., PLATZ, P., RYDER, L.P., STAUB-NIELSEN, L., THOMSEN, M.,
HLA and disease associations - a survey.
Transplant. Rev., Vol. 22: 3 - 44 (1975)

TERASAKI, P.J., MICKEY, M.R.,
HLA - haplotypes of 32 disease.
Transplant. Rev., Vol. 22: 1o6 - 119 (1975)

VAN DER LINDE, F.,
Prioritäten der Früherfassung.
Münch. med. Wschr. 1: 5 - 6 (198o)

VEALE, A.M.O.,
Intestinal Polyposis.
In: Eugenics Laboratory menoirs series, Cambridge University Press, No. 4o, Londin, 1965

VOGEL, F., HELMBOLD, H.,
Blutgruppen - Populationsgenetik und Statistik.
In: Humangenetik, Bd. 14, BECKER, P.E., (Hrsg.), Stuttgart, 1972, Thieme Verlag, S.129

VOGHT, P.K., ISHIZAKI, T.,
Reciprocal patterns of genetic resistance to a vain tumor viruses in two lines of chickens.
Virology 26: 664 (1965)

WEISS, W., HANAK, H., HUBER, A.,
Effiziens der rektal-digitalen Untersuchung zur Früherkennung des Dickdarmkarzinoms.
Wien. Klin. Wschr. 85: 654 (1977)

WERNER, B., DE HEER, K., MITSCHKE, H.,
Cholezystektomie und experimentell erzeugtes Dickdarmkarzinom.
Langenbecks Arch. Chir. 343: 343 (1977)

WEKERLE, H.,
Autoreaktivität und Autoaggression.
Internist 2o: 459 - 464 (1979)

WHO-Report,

Nomenclature for factors of the HLA- system 1977.
Being published on the Bulletin of the World Health Organisation.
Europ. 3. Immunol.: 911 - 14 (1977)

WYNDER, E.L., REDDY, B.S.,

Etiology of cancer of the colon.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign, Vol. 2,
E. GRUNDMANN, (ed.), Stuttgart, New-York,
Gustav Fischer Verlag, 1978, 1 - 15

ZAMCHEK, N.,

Serial CEA determinations in management of colo-rectal cancer: uptodate.
In: Colon Cancer, Cancer Campaign, Vol. 2,
E. GRUNDMANN. (ed.), Stuttgart, New-York,
Gustav Fischer Verlag, 1978, 149 - 61

12. Anhang

12.1. Verteilung der Phänotypen

Tabelle

15 Phänotypische Verteilung der einzelnen HLA- Antigene, aufgelistet nach HLA - A und B Loci, bei 56 Dickdarmkarzinompatienten.

16 Phänotypische Verteilung der einzelnen HLA - Antigene, aufgelistet nach HLA - A und B Loci, bei 51 Trägern von adenomatösen Polypen.

17 Die phänotypische Verteilung der einzelnen HLA - Antigene, aufgelistet nach HLA - A und B Loci, bei den 1o7 untersuchten Personen.

Tabelle 15: Verteilung der Phänotypen bei 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
A1	1	1,27
1,2	6	4,98
1,3	4	2,92
1,9	1	o,9o
1,1o	-	o,25
1,11	1	o,76
1,28	-	1,o3
1,29	-	o,9o
A2	11	8,42
2,3	4	8,48
2,9	3	2,6o
2,1o	-	o,72
2,11	2	2,22
2,28	4	2,98
2,29	3	2,6o
A3	1	3,19
3,9	3	1,53
3,1o	1	o,43
3,11	3	1,3o
3,28	1	1,75
3,29	3	1,53
A9	1	o,45
9,1o	-	o,13
9,11	-	o,4o
9,28	-	o,54
9,29	-	o,47
A1o	-	o,o8
1o,11	-	o,11
1o,28	1	o,15
1o,29	-	o,47
A11	-	o,35
11,28	-	o,46
11,29	-	o,4o
A28	1	o,56
29,29	1	o,54
A29	-	o,45
"O"		o,o5

Tabelle 15: Verteilung der Phänotypen bei 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
B5	1	o,58
5,7	1	1,46
5,8	1	o,94
5,12	-	1,o3
5,13	-	o,3o
5,14	-	o,23
5,15	-	o,3o
5,16	-	o,3o
5,17	3	o,54
5,21	-	o,23
5,27	-	o,46
5,35	1	o,86
5,37	-	o,o7
5,4o	1	o,7o
B7	2	2,38
7,8	3	2,24
7,12	-	2,24
7,13	1	o,72
7,14	-	o,54
7,15	1	o,72
7,16	-	o,72
7,17	1	1,27
7,21	-	o,54
7,27	2	1,o9
7,35	4	2,o4
7,37	-	o,18
7,4o	3	1,66
B8	1	1,14
8,12	2	1,57
8,13	-	o,46
8,14	1	o,35
8,15	2	o,46
8,16	-	o,46
8,17	-	o,82
8,21	-	o,35
8,27	1	o,7o

Tabelle 15: Verteilung der Phänotypen bei 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
8,35	1	1,32
8,37	-	o,12
8,4o	-	1,o7
B12	2	1,31
12,13	1	o,5o
12,14	1	o,38
12,15	-	o,5o
12,16	1	o,5o
12,17	-	o,9o
12,21	2	o,38
12,27	1	o,76
12,35	2	1,44
12,37	1	o,13
12,4o	-	1,16
B13	-	o,2o
13,14	-	o,11
13,15	-	o,15
13,16	-	o,15
13,17	-	o,26
13,21	-	o,11
13,27	-	o,23
13,35	-	o,42
13,37	-	o,o4
13,4o	2	o,34
B14	-	o,14
14,15	-	o,11
14,16	-	o,11
14,17	-	o,2o
14,21	-	o,o8
14,27	-	o,17
14,35	-	o,32
14,37	-	o,o3
14,4o	1	o,26
B15	-	o,21
15,16	-	o,15

Tabelle 15: Verteilung der Phänotypen bei 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
15,17	-	o,26
15,21	1	o,11
15,27	1	o,23
15,35	-	o,42
15,37	-	o,o4
15,4o	-	o,34
B16	-	o,21
16,17	-	o,26
16,21	-	o,11
16,27	-	o,23
16,35	-	o,42
16,37	-	o,o4
16,4o	2	o,34
B17	1	o,47
17,21	-	o,2
17,27	-	o,4
17,35	1	o,75
17,37	-	o,o7
17,4o	-	o,61
B21	-	o,14
21,27	-	o,17
21,35	-	o,32
21,37	-	o,o3
21,4o	-	o,26
B27	1	o,37
27,35	-	o,64
27,37	-	o,o6
27,4o	-	o,52
B35	1	o,98
35,37	-	o,1o
35.4o	1	o,97
B37	-	o,o4
37,4o	-	o,o8
B4o	-	o,7o
"O"		o,o6

Tabelle 16: Verteilung der Phänotypen bei 51 Polypenträgern

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
A1	5	3,5
1,2	3	4,4
1,3	4	3,86
1,9	3	2,33
1,1o	2	1,6
1,11	2	1,84
1,28	1	1,6
1,29	-	o,899
A2	5	2,85
2,3	1	3,42
2,9	1	2,o6
2,1o	2	1,42
2,11	1	1,63
2,28	3	1,42
2,29	2	o,o8
A3	2	2,28
3,9	5	1,o9
3,1o	-	o,75
3,11	1	o,66
3,28	2	o,75
3,29	1	o,42
A9	-	1,o2
9,1o	1	o,75
9,11	-	o,86
9,28	-	1,47
9,29	-	o,42
A1o	-	o,58
1o,11	2	o,59
1o,28	-	o,52
1o,29	-	o,29
A11	-	o,71
11,28	1	o,59
11,29	1	o,33
A28	-	o,58
28,29	-	o,29
A29	-	o,29
"O"		o,1

Tabelle 16: Verteilung der Phänotypen bei 51 Polypenträgern

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
B5	-	1,o8
5,7	-	o,86
5,8	-	1,o5
5,12	1	o,68
5,13	1	o,42
5,14	-	o,o8
5,15	1	o,77
5,16	-	o,25
5,17	2	o,77
5,21	-	o,o8
5,27	1	o,53
5,35	1	o,5o
5,37	-	o,o8
5,4o	1	o,77
B7	1	1,48
7,8	2	1,32
7,12	-	o,86
7,13	-	o,53
7,14	1	o,1o
7,15	-	o,98
7,16	-	o,31
7,17	-	o,98
7,21	-	o,1o
7,27	2	o,75
7,35	1	o,64
7,37	-	o,1o
7,4o	3	o,98
B8	4	1,94
8,12	2	1,o5
8,13	1	o,64
8,14	-	o,13
8,15	1	1,18
8,16	-	o,38
8,17	2	1,18

Tabelle 16: Verteilung der Phänotypen bei 51 Polypenträgern

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
8,21	-	o,13
8,27	-	o,91
8,35	-	o,77
8,37	-	o,13
8,4o	-	1,18
B12	-	1,o9
12,13	2	o,42
12,14	-	o,o8
12,15	1	o,77
12,16	-	o,25
12,17	-	o,77
12,21	1	o,o8
12,27	-	o,59
12,35	-	o,5o
12,37	-	o,o8
12,4o	1	o,77
B13	-	o,586
13,14	-	o,o5
13,15	1	o,48
13,16	-	o,15
13,17	-	o,48
13,21	-	o,o5
13,27	-	o,37
13,35	-	o,31
13,37	-	o,o5
13,4o	-	o,48
B14	-	o,o9
14,15	-	o,o9
14,16	-	o,o3
14,17	-	o,o9
14,21	-	o,oo
14,27	-	o,o7
14,35	-	o,o6

Tabelle 16: Verteilung der Phänotypen bei 51 Polypenträgern

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
14,37	-	o,oo
14.4o	-	o,o9
B15	2	1,28
15,16	-	o,28
15,17	1	o,87
15,21	-	o,o9
15,27	1	o,67
15,35	1	o,58
15,37	-	o,o9
15.4o	-	o,87
B16	1	o,32
16,17	1	o,28
16,21	-	o,o3
16,27	-	o,22
16,35	-	o,18
16,37	-	o,o3
16.4o	1	o,28
B17	-	1,28
17.21	-	o,o9
17,27	1	o,67
17,35	-	o,57
17,37	-	o,o9
17,4o	2	o,87
B21	-	o,o9
21,27	-	o,o7
21,35	-	o,o6
21,37	-	o,o
21,4o	-	o,o3
B27	2	o,9o
27,35	-	o,44
27,37	-	o,o7
27,4o	-	o,67

Tabelle 16: Verteilung der Phänotypen bei 51 Polypenträgern

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
B35	2	o,74
35,37	-	o,o6
35,4o	1	o,57
B37	1	o,o9
37,4o	-	o,87
B4o	-	o,32
"O"		o,4o

Tabelle 17: Verteilung der Phänotypen bei 1o7 Patienten, davon 51 Polypenträger, 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
A1	6	4,86
1,2	9	9,96
1,3	8	6,68
1,9	4	2,99
1,1o	2	1,55
1,11	3	2,44
1,28	1	2,62
1,29	-	1,9o
A2	16	11,17
2,3	5	1o,97
2,9	4	4,91
2,1o	2	2,54
2,11	3	4,oo
2,28	7	4,3o
2,29	5	3,12
A3	3	5,69
3,9	8	3,29
3,1o	1	1,71
3,11	4	2,69
3,28	3	2,88
3,29	4	2,1o
A9	1	1,63
9,1o	1	o,76
9,11	-	1,2o
9,28	-	1,29
9,29	-	o,94
A1o	-	o,66
1o,11	2	o,62
1o,28	1	o,67
1o,29	-	o,49
A11	-	1,22
11,28	1	1,o5

Tabelle 17: Verteilung der Phänotypen bei 1o7 Patienten, davon 51 Polypenträger, 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
11,29	1	o,77
A28	1	1,35
28,29	1	o,82
A29	-	o,87
"O"		o,27
B5	1	1,67
5,7	1	2,34
5.8	1	2,oo
5,12	1	1,72
5,13	1	o,72
5,14	1	o,32
5,15	-	1,o4
5,16	-	o,55
5,17	5	1,3
5,21	-	o,32
5,27	1	1,o4
5,35	2	1,38
5,37	-	o,16
5,4o	2	1,47
B7	3	3,96
7,8	5	3,59
7,12	-	3,12
7,13	1	1,3o
7,14	1	o,57
7,15	1	1,89
7,16	-	1,oo
7,17	1	2,34
7,21	-	o,57
7,27	4	1,89
7,35	5	2,5o
7.37	-	o,28
7.4o	6	2,65

Tabelle 17: Verteilung der Phänotypen bei 1o7 Patienten, davon 51 Polypenträger, 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
B8	5	3,o8
8,12	4	2,64
8,13	1	1,1o
8,14	1	o,48
8,15	3	1,6o
8,16	-	o,85
8,17	2	1,99
8,21	-	o,48
8,27	1	1,6o
8,35	1	2,12
8,37	-	o,24
8,4o	-	2,25
B12	2	2,5o
12,13	3	o,95
12,14	1	o,42
12,15	1	1,39
12,16	1	o,74
12,17	-	1,72
12,21	3	o,42
12,27	1	1,39
12,35	2	1,84
12,37	1	o,21
12,4o	1	1,95
B13	-	o,76
13,14	-	o,17
13,15	1	o,58
13,16	-	o,31
13,17	-	o,72
13,21	-	o,17
13,27	-	o,58
13,35	-	o,76
13,37	-	o,o9

Tabelle 17: Verteilung der Phänotypen bei 1o7 Patienten, davon 51 Polypenträger, 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
13,4o	2	o,81
B14	-	o,29
14,15	-	o,25
14,16	-	o,14
14,17	-	o,32
14,21	-	o,o8
14,27	-	o,25
14,35	-	o,34
14,37	-	o,38
14,4o	1	o,36
B15	2	1,24
15,16	-	o,44
15,17	1	1,o4
15,21	1	o,25
15,27	2	o,84
15,35	1	1,11
15,37	-	o,13
15,4o	-	1,18
B16	1	o,55
16,17	1	o,55
16,21	-	o,14
16,27	-	o,45
16,35	-	o,59
16,37	-	o,o7
16,4o	3	o,63
B17	1	1,67
17,21	-	o,32
17,27	1	1,o4
17,35	1	1,38
17,37	-	o,16
17,4o	2	1,47

Tabelle 17: Verteilung der Phänotypen bei 1o7 Patienten, davon 51 Polypenträger, 56 Dickdarmkarzinom-Patienten

	Beobachtungszahl	Erwartungszahl
B21	-	o,29
21,27	-	o,25
21,35	-	o,34
21,37	-	o,o4
21,4o	-	o,36
B27	3	1,24
27,35	-	1,11
27,37	-	o,13
27.4o	-	1,18
B35	3	1,82
35,37	-	o,17
35,4o	2	1,56
B37	1	o,13
37,4o	-	o,18
B4o	-	1,98
"O"		o,4

Lebenslauf

Ich wurde am 4. Mai 1951 als dritter Sohn des Betriebsleiters August Voß und seiner Frau Anneliese, geb. Kleine-Hering, in Wanne-Eickel geboren. Am 25. April 1957 wurde ich in die kath. Overbergschule Wanne-Eickel eingeschult und wechselte im Juni 1962 nach bestandener Aufnahmeprüfung zum Städtischen Neusprachlichen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Jungengymnasium Wanne-Eickel über. Im Juli 1967 verließ ich nach dem Besuch der Obertertia das Gymnasium und begann eine kaufmännische Lehre im September des gleichen Jahres. Diese schloß ich am 7. Juli 197o mit der Kaufmannsgehilfenprüfung ab. Ab 1. August 197o besuchte ich die Klasse 1o der Berufs-, Berufsfach- und Fachoberschule Wanne-Eickel und begann nach der Mittleren Reife am 1. Januar 1972 meine Ausbildung am Westfalen-Kolleg Dortmund, Städtisches Institut zur Erlangung der Hochschulreife. Mein Abitur bestand ich am 31. Juli 1974 und nahm am 12. September 1974 mein Medizinstudium an der Vorklinik der Ruhr-Universität Bochum auf. Nach dem Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung (27. September 1976) immatrikulierte ich mich für 2 Semester an dem Klinikum der Gesamthochschule Essen, führte aber meine Ausbildung in Bochum im Rahmen des neu geschaffenen "Bochumer Modells" durch. Zum Wintersemester 1977/78 wurde ich wieder Student der Ruhr-Universität Bochum und bestand am 12. April 1978 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Nach dem Abschluß des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (4. September 1979) begann ich am 15. Oktober 1979 mein Praktisches Jahr im Evangelischen Krankenhaus Herne 2 in der Anästhesiologischen Abteilung und setzte ab 4. Februar 198o im Katholischen Marienhospital Herne 2, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, meine Ausbildung in der Chirurgie fort. Im Anschluß daran werde ich das Praktische Jahr mit der Inneren Medizin beschließen. Der Termin der dritten Ärzt-

lichen Prüfung wird im Oktober 1980 sein.
Die Untersuchungen für diese Arbeit führte ich im serologischen Labor der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil" Universitätsklinik Bochum während meines klinischen Studiums in Bochum vom März 1978 bis zum Februar 1979 durch.

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Delank, der mir sein Labor zeitweise zur Verfügung stellte, bei Herrn Prof. Dr. W. Kozuschek für die kooperative Zusammenarbeit, bei den Damen Frau Wrede, Frau Lauterwald und Frau Apel für die freundliche Hilfe, bei Herrn Dr. Pohle für die geleistete Unterstützung, und vor allem bei Herrn Prof. Dr. B. May für die Möglichkeit der Dissertation in seiner Abteilung, freundlichst bedanken.